

日本国特許庁

特許出願公開

公開特許公報

昭53-41415

⑤Int. Cl. ²	識別記号	⑥日本分類	厅内整理番号	⑦公開 昭和53年(1978)4月14日
C 07 D 451/00		30 C 2	7057-44	
C 07 D 453/00		16 E 62	6736-44	発明の数 1
C 07 D 455/00		16 E 63	6736-44	審査請求 未請求
C 07 D 457/00		16 E 64	6736-44	
C 07 F 9/56 //		30 H 52	5727-44	
A 61 K 31/475	ADU	30 G 133.321	6617-44	(全34頁)
A 61 K 31/485	ADU	30 G 133.323	6617-44	
A 61 K 31/49	ADU	30 G 133.324	6617-44	
A 61 K 31/675	ADU	30 G 153	6617-44	

④新規制癌剤の製法

②特願 昭52-76425

②出願 昭52(1977)6月27日

優先権主張 ②1976年6月28日③オーストリア国(A.T)③A4728/76

②発明者 バシリイ・ノビシキー

オーストリア国1160ウイーン・

アルネットガッセ70 6

④出願人 バシリイ・ノビシキー

オーストリア国1160ウイーン・

アルネットガッセ70 6

④代理人 弁理士 砂川五郎 外1名

明細書

1. 本明の名称

新規制癌剤の製法

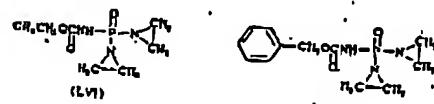
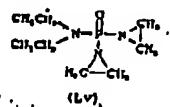
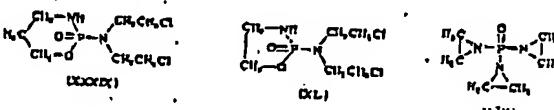
2. 特許請求の範囲

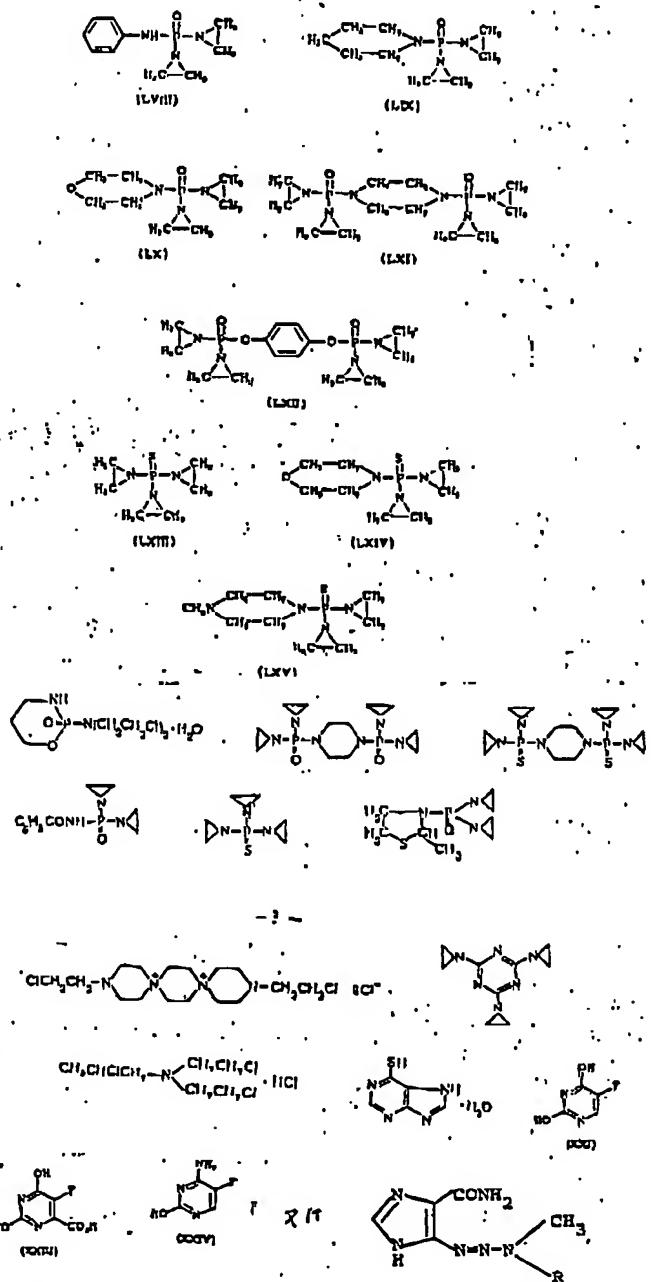
(1) 場合により自体利癌作用を有していともよいアルカロイドと、好んでフルマル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びに他の癌抑制剤含有化合物との併用成る、他の利癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により酸素に使用しうる塩酸化物、その陰離子テオ硫酸-トリ-(N-アンギナリ-ール)-エチルアミド、チオ硫酸-ジ-(ニテレンイミド)-N-ヘルベリ-ール-エチルアミド及びクサンオクムラの結合イソキノン系-アルカロイドのN,N',N"-トリエチルチオ硫酸アミド説導体は使用しないことを特徴とする新規制癌剤の製法。

(2) フルカラロイドといふ、コアテン、ステロビン、ペルベリン、プロトビン、アロ-クリアトビン、スバルテイン、ユリアミン、ケリシメリン、オキニアンギナリン、サンベアリン、セヒドロテン/サンギナリン、ケリドニン、ベセケリドニン、メトキシケリドーン、

ケレリスリン、ケリルテン、ワイングラスチン、ユルキシン、ユルキセイン、デスマセチル-ル-メテルコルセイン-ヘララック種を使用する新規制癌剤の製法。

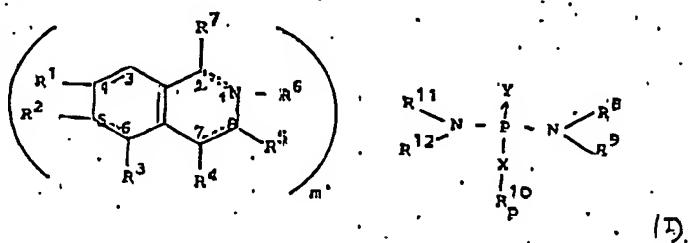
(3) 他の利癌剤といふ





(式中 R は H 又は CH_3 を表わす) のうちの 1 種と
使用する許可請求範囲が、又はその範囲を表す記
語。

(4). 一般式(1):

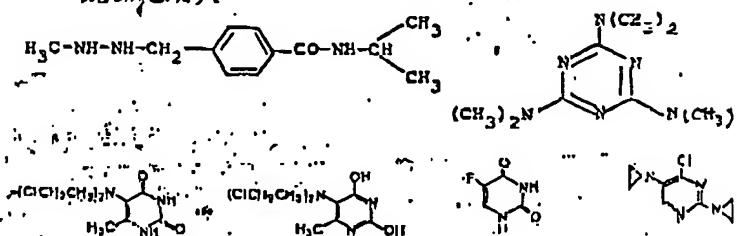


式中 R^1, R^2, R^3 は 2 次の独立な水素アロメタケ
である。この R^1 と R^2 , および R^2 と R^3 は 一括

特開昭53-41415 (2)

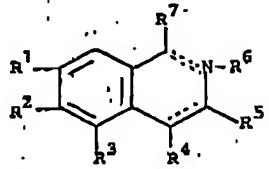
窒素ロスト (Stickstofflost)、シクロボスマツミド、トリアムソコン、フロラムブニル、グナルファン、

ニコミン、マンニトールー窒素ロスト、アメトアテ
リゾ、6-メチルアブト-ブリソ、5-フルオロクラミン、
シトシン-アラビノノド、クインクアロイコラーステ
ン-ゼイントリステン、ボドフィリン、アカチ
マイシンC、アカチマイシンD、ニトラマイシン、
マイトマイシンC、アドリアマイシン、アレオマイシ
ン、アスパラギーテ-ゼ、イベンズチチニン (Iben-
zethycin)。

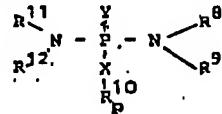


にチテレンジオキシ基を表わしてもよし、 R^4 又は R^5 13、
 二から六個結合している炭素原子と共に、場合により
 全部又は一部が脱水素したフェニル基又はテトラル
 基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシ又はジ
 オキシメチル又は差換されていりよし、その p 値 R^6 13
 H 又は $-O$ 又は $CH_3-CO-CH_2$ 鎮を介して結合し
 て同じ環系を表わし、 R^6 又は CH_3 を表わし、1;2-
 位 R^6/R^7 7, 8 位に二重結合が存在していり
 そし、また $R^4/R^5/R^6$ は二から六個結合している炭素
 原子又は至素原子と共に、場合により一部が脱水素
 したベンゼン環又はテトラリン環を形成し、
 これらの環にメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジ
 オキシメチル基を差換されていりよし、その p 値 $C-11$
 結合は 1,2-位に 15 存在し $R^8-C_2H_4-C$ 、 R^9 又は R^{10}
 は水素を表わし、 R^8+R^9 又は R^{10} 又は R^{12} 又は $C_2H_4-CH_2$
 を表わし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 又は $P=Z$ の場合、 F_2^3
 $IF-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 又は
 $-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$ を表わし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、
 $P=Z$ の場合、 R^3 又は CH_3-CH_2- 、

その、葉烷等の有機化合物との塩を表す式
の、一般式 (I)



〔式中 R' ~ R7 は下記のものと表す〕のアルカロイド
又はその塩を一般式：



〔式中 X、Y、P 及び R' ~ R7 は下記のものと表す〕
の化合物と反応させ、反応生成物の場合により上
に表すと計算される範囲で〔塩へテロ環へテロ環へ
記載〕製法。

3. 明細の詳細な説明

本明細は、新規抗腫瘍剤の製法に関するもの。

新規化合物は、癌原性物質及び有機生物活性
剤として使用される。

ところで、該化合物はその抗細胞作用を大
きく有し、また好んで細胞増殖作用を起さず、
水に易溶性の形に表すとヒドロキシカルボン酸。

更に、一例としてアルカロイドは、常用
の制癌剤、例えはアルキル化剤、代謝拮抗
剤等と共に、本発明物質より高い治療効果
及びより著しく少ない副作用を有する、特
定の化合物を主とするが如く。

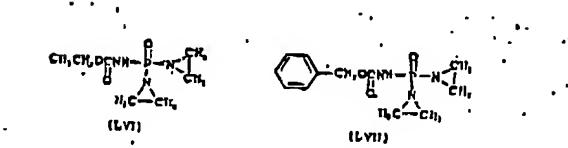
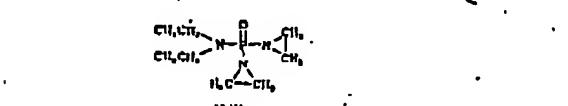
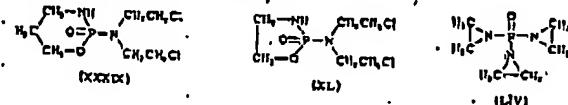
従つて、本明細の対象は新規抗腫瘍剤の製法
である。場合により自体抗腫瘍作用を有するアル
カロイドは、好んでアルキル化剤、代謝拮抗
剤及び活性物質として他の癌原性有機化合物
との群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られ
た生成物の場合により整列して表す場合を、
之を下記各チオグ酸トリ-(N-フェナリノール)-ニ
テラアミド、チオグ酸-ジ-(エテレンイミド)-N-ペル
ベリノール-エチラミド、チオグ酸トリ-(N-サニヤ
ナリノール)-エチラミド及びクサノオクの総合イソ
ヤノリノン系の全アルカロイドのチオグ酸アミド誘導
体である。

これらの化合物はアヘニ、制細胞作用を有す
る。しかしながら水に極めて難溶性であり、
薬学的に利用するため有機溶剤に溶解して用
いはならないという欠点を有す。これらを溶
解するには、水 1.5 部、分子量 400 のブタエテ
ンクリコール 1.5 部及びジメチルスルボキド又
の溶剤混合物が特に適当であるが実験式。

注用溶液を調製するため、溶剤と水と使用
するニヒテ、常に同じ目的の有機溶剤を使用す
り好ましいことは別として、特にジメチル
スルボキドは毒性を有する。薬理的目的に使
用するには適当でない。ところが意外にも、本
記有効成分は生理学的には各うつ酸を塩に成
す。

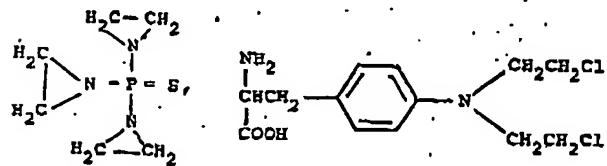
アルカロイド成分として、コフチニン、ステロ
ピニン、ベルベリン、アロトピニン、アロ-フリント
ピニン、スバルテイン、コリサニン、ケリシメン、
オキシサンキアリン、サンキナリン、ジヒドロキ
シテンキナリン、ケリドニン、ホモケリドニン、
メトキシケリドニン、ケレリスリン、ケリルテン、
ウインフルスタン、コルキシン、コルシセイン、テ
ヌアシテル-N-チル-コルキニンが特に適当であ
るといふ判明した。

平発明の反応に使用する剤は、
1. 下記のものの中該当する；

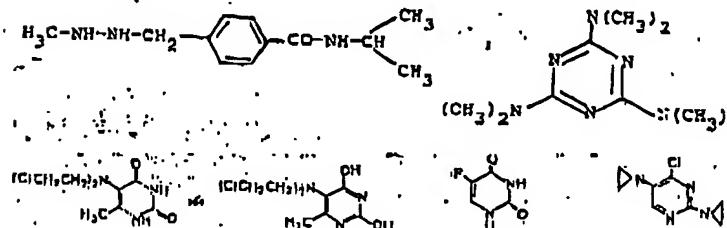


- 11 -

茎葉ロスト(Stick-sisofflost)、シフロ不スアミド、
トリアムソコン、クロラムプローネル、アザルファン、

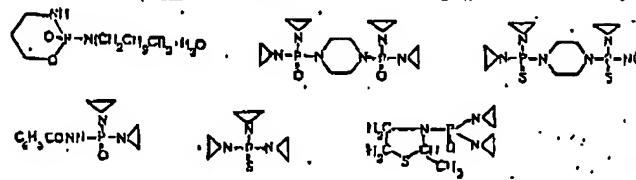
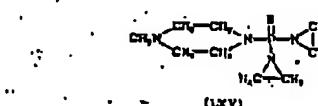
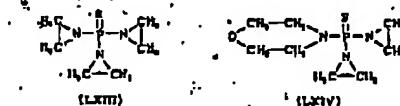
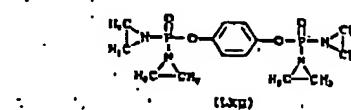
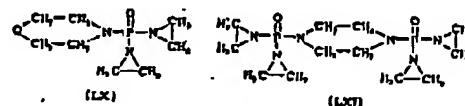
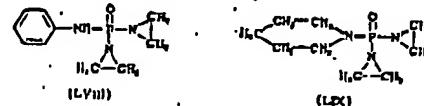


ニコミン、マンエトールー塗景ヒスト、アメトアーテ
リソ、6-アルカブト-ブリソ、5-フルオロクラクシル、
シトシン-アラビノ-ルド、クインカルイ-フルラスチ
ン、ヴァインクリスチン、ボドフィリン、アカニア
マイシンC、アカニアマイシンD、キトラマイシン、
マイトイシンC、アドリアマイシン、ナレオマイシ
ン、アスパラギナーゼ、イベンズメチシン(Ibenz-
methycin)。

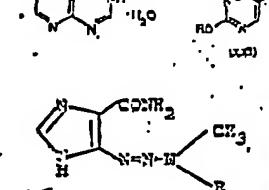
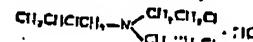
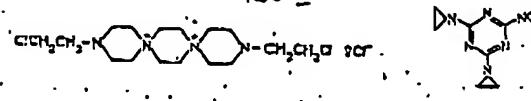


—94—

特明昭53-41415 (4)

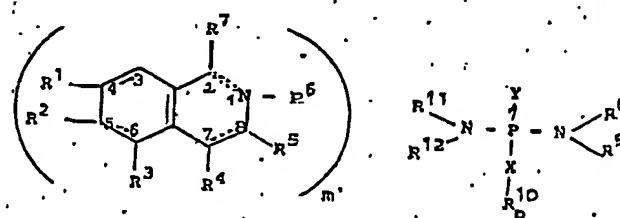


-12-



(式中 R は H 又は CH_3 を表す)

本卷明月、子辰、一辰式(I)

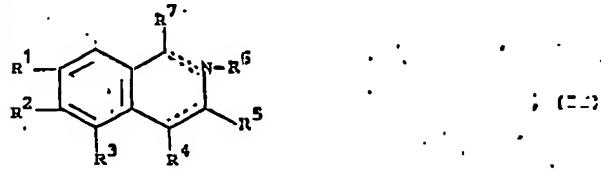


〔或ヰ R¹、R² は R^3 に 2 つめの既定の水深だけに
テ基を置かし、その際 R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 は 一括

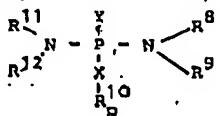
はテレンジオキシ基を含むものとし、 R^6 はアリル、
これらが結合していきる炭素原子と共に、場合により
全員又は一部分脱水素されたフェニル基又はアリル
基を形成し、これらはメトキシ、メトキシ又はジ
メトキシアルコキ基と結合されると上記、その際 R^6 は
H又はO又は $CH_2-CO-CH_2$ 全員で介して結合し
同じ結合基を含む、 R^6 は CH_3 を含むし、
又 R^{10}/R^{11} は2,8位に二重結合が存在していき
る、又は $R^6/R^{10}/R^{11}$ は二重結合していき炭素
原子又は窒素原子と共に、場合により一部分脱水素
されたベンゼン環と1,4アフタイン環と形成し、
これらはフェニルメトキシ基、オキシ基、メアル基又は
オキシメチル基で置換された二位基、その際 C-N
結合は1,2-位に存在しないC₂とし、 R^9 又は R^6
は水素を含むし、 R^8+R^9 又は R^6+R^{11} は
-CH₂-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-R¹²
-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-Eを含むし、 $Y=S$ 、 $X=O$ 、
 $n=2$ の場合、 R^6 は-CH₂-CH₂-、 \bigcirc 、
 $n=1$ の場合、 R^6 は-CH₂-CH₂-、 \bigcirc 、
Eを含むし、 $Y=O$ 、 $X=N$ 又は $P=2$ の場合、 R^6
は-CH₂-CH₂-CH₂-CLを含むし、 R^{11} は水
素を含むし、 R^6+R^{11} は-CH₂-CH₂-R¹²
-CH₂-CH₂-CH₂-を含むし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、 $P=1$
の場合、 R^6 は-CH₂-CH₂-を含む。但しオキ
酸-トリ-(N-サンザナリノール)-エカルアミト、
オキ酸-ジ-(エテレンイミド)-N-ペルベリノール-エ
カルアミト並びにフナオラムラの結合イソヤリソ
キアルカロイドの N,N',N'' -トリエテレンオキ酸-ア
ミド誘導体を除くこれらアルカロイドの誘導体及び

-15-

9. 薬理活性に付するうる酸との塩を含む場合
に、一般式(II)

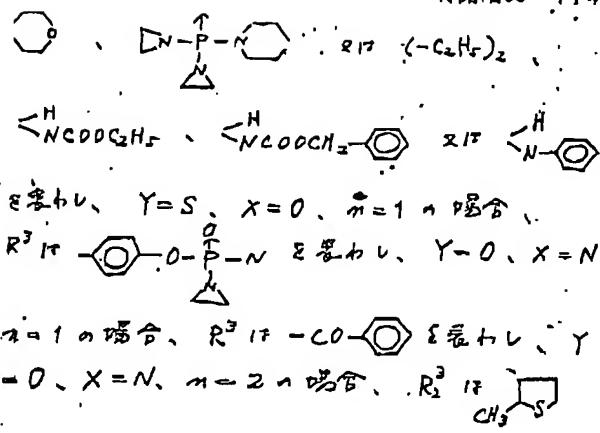


[式中 R^1 ～ R^7 は下記のものと表す]アルカリド-
トキオキ酸アミド-塩と一般式:



[式中 X、Y、P及び R^8 ～ R^{12} は下記のものと表す]
の化合物と反応させ、反応生成物を場合により塩
に変えることを特徴とする。

通常、実験室は、自体充てん水溶性である
と、從つて充分水溶性の塩を生ずる王水溶
液に酢酸の酸を用いて実施する。又は、
経済的理由から、塩酸を使用し、それによく相
和する塩酸塩を生ずるが有利である。



又 $n=1$ の場合、 R^6 は-CO- \bigcirc を含むし、 $Y=O$ 、 $X=N$ 、 $m=2$ の場合、 R^6 は
 CH_3 を含むし、 $Y=O$ 、 $X=N$ 、 $n=1$ の場合、 R^6 は
-CH₂-CH₂-CH₂-CLを含むし、 R^{11} は水
素を含むし、 R^6+R^{11} は-CH₂-CH₂-R¹²
-CH₂-CH₂-CH₂-を含むし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、 $P=1$
の場合、 R^6 は-CH₂-CH₂-を含む。但しオキ
酸-トリ-(N-サンザナリノール)-エカルアミト、
オキ酸-ジ-(エテレンイミド)-N-ペルベリノール-エ
カルアミト並びにフナオラムラの結合イソヤリソ
キアルカロイドの N,N',N'' -トリエテレンオキ酸-ア
ミド誘導体を除くこれらアルカロイドの誘導体及び

-16-

本発明により得られる新規アルカリド-トキ
酸アミド-塩は、制御肥作用及び塩基性
作用の異なる相反する塩基とは異なる。しかし、
本発明は上記化合物は、その素に良子の水溶性
のため容易にかつ正確に算出され、従来必
ず使用された有機溶剤に惹かず、溶剤が副作用を
及ぼさない。

式(II)のアルカリド-塩として、ペルベリノン、
サンザナリノンの塩、特に塩、並びにクサノウ
のアルカリドの塩が該当する。

本発明方法は、アルカリド-塩と制御肥剤と、
好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高めた温
度で反応させ、 \rightarrow を実施せよ。しかし、
トキアルカリド-塩とトキ酸アミドと反応させ、
との後反応生成物を塩に変えることを含む。
制御肥剤とアルカリドとの化合物と有機溶剤
中で、 \rightarrow を実施せよ。しかし、
トキアルカリド-塩とトキ酸アミドと反応させ、
との後反応生成物を塩に変えることを含む。
制御肥剤とアルカリドとの化合物と有機溶剤
中で、 \rightarrow を実施せよ。しかし、
トキアルカリド-塩とトキ酸アミドと反応させ、
との後反応生成物を塩に変えることを含む。

次に、実験例に述べて本発明を詳述するが、本発明は
二つに規定するものである。

-17-

1311

160mg (0.453mモル) の ケリドニン (2-
X 4ル-3'ヒドロキシ-7,8;6',7'-ビス-エキレン
ジオキシ-1,2,3,4,5'4'-ヘキサヒドロ-(+/-ト
-1,2';3,4-イソヒドリン)) 脳温 135°C と
120mg (0.634mモル) ウ4オホスホル酸
アミドとを 16mL のベンジルに溶かし、この溶
液を逐流冷却器を付したコルベン中で2時間煮
沸した。之の混合物を活性炭で脱色し溶剤を
除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未
反応の原料を除去する。黄色結晶物と 2500mg
のオホスホル酸トリ- (ル-ケリド=ノル)-エ
キルアミドが得られる。收率 17.86 座量 (付
理価値) 脳温は 121~123°C。

(3モル ケリドニン + 1モル オホス
ホル酸アミド)

分析値

C₁₆H₂₅N₆O₁₃PS 5.62計算値 S 2.45, P 2.37, N 6.44 H 5.79
C 60.82%

実験値 C 61.14, 61.32; H 5.76, 5.77

-19-

エーテル中固結品 脳温 75~79 (3:1)
実験値 C 62.69; N 5.37, N 6.55

1312

50mg (0.15mモル) のコアタジンと 90mg (0.48mモル) のオホスホル酸アミドとを
70mL ジオキサン中で逐流冷却器を付した
コルベン中で2時間煮沸した。之の混合物を
活性炭で脱色し溶剤を蒸発して 10mg と
得られる。乾燥残渣をエーテルで洗い、未反応の
オホスホル酸アミドを除く。收率 理価値 12.5%

分析値 C₂₅H₂₇N₆O₅PS 4.62計算値 C 57.02, H 5.16, N 10.64,
P 5.88, S 6.08%実験値 C 56.78, H 5.11, N 10.37,
P 5.64, S 6.00%

例 4.

300mg (0.709mモル) の L-スパルテインと

特開昭53-41415 (6)
N 5.94, S 2.39, I. 89; P 2.40, 2.29%

1312

950mg (2.6mモル) のケリドリシンと 120mg (0.634mモル) のオホスホル酸アミドとを
50mLのエーテルに加え混合物を逐流
冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。
之の混合物を活性炭で脱色し溶剤を除く。
乾燥残渣をエーテルで洗い、未反応の
原料を除去する。300mg のオホスホル酸
トリ-ル-ケリドリル-ル-エキル
アミドが得られる。固形ヒドロキシル
アミドが褐色。理価値に対し 28.04 座量 %, 脑温 65~75°C
3モルケリドリシン + 1モルトリスホル酸
アミド

分析値 C₆₉H₆₉N₆O₁₅PS 4.62計算値 C 64.48, H 5.40, N 6.54, P 2.41,
S 2.49%実験値 C 64.92, 65.17; H 5.37, 5.35;
N 6.22, 5.69; P 2.37, 2.49,
S 2.35, 2.10%

-20-

105mg (0.555mモル) のオホスホル酸
アミドとベンジル 21mL 中で逐流冷却器
を付したコルベン中で2時間煮沸する。溶剤
をエーテルで洗い、未反応の原料を除く。
20mg の黄色
結晶状物が得られる。理価値に対し 4;
9.4 座量 %, 收率 4.4%。

1モル L-スパルテイン + 2モルオホスホル酸
アミド。

分析値

実験値 C 40.89, H 6.51, N 9.99, S 9.16;
131.5

300mg (0.709mモル) の L-スパルテイン
と 500mg (1.79mモル) の N,N-ビス-(
2-ヒドロエチル)-N',O-ブロヒレンオスホ
ル酸エチルジアミドとを 65mL 700mL
のエーテル中で逐流冷却器を付したコルベン中で2
時間煮沸する。之の混合物を活性炭で
脱色し溶剤を除く。乾燥残渣をエーテ
ルで洗い未反応の原料を除く。280mg

-96-

-21-

-22-

25.OCT.2000 12:12 PATENT EXPRESS
 の白色圓形物が主として水溶。理化値はオカ
 レ12年3分観察。
 1モル L-スパルテイン + 2モル (N,N-ビス-
 (2-クロルエーテル)-N',O-フロビン-
 ホスホル酸エステルジアミド

分析値

実験値 C 38,29, 38,24, H 7,01, 7,01
 N 8,76, 8,74; P 8,41, 8,52%

メターノ溶媒性生成物の融点 37°C.
 例11 6

ケリドニウムマジスの脱アルカリ化
 (平均分子量 353,67) と 1モル
 N,N-ビス-(2-クロルエーテル)-N',O-
 フロビン-ホスホル酸エステルジアミド
 を 50mLのクロロホルムに加え、ヒカル温流
 ン装置を付したコルベンターで2時間煮沸
 して、水洗生成物を活性炭で脱色し
 洗剤を付してコルベンターで2時間煮沸
 して、水洗して水を活性炭で脱色し
 洗剤を除く。300mgの淡褐色の圓形

例12
 (1-1) 1モル サンギナリン + 1モル (N,N-
 ビス-(2-クロルエーテル)-N',O-フロビン-
 ホスホル酸エステルジアミド

分析 C₂₇H₃₂N₃O₈ P_{0.02} & L2

計算値 C 51.60, H 5.13, N 6.69, P 4.93
 CL 11.29%

実験値 C 50.1, H 5.10, N 6.51, P 4.81,
 CL 14.2%
 C 50.3, H 5.12, N 6.47, P 4.02
 CL 13.8%.

例13

2580mg (7.30mモル) のケリドニン
 1550mg (5.55mモル) N,N-ビス-(β -
 クロルエーテル)-N',O-フロビン-ホスホル
 酸エステルジアミドとを用いて例11と同
 样の反応を行なう。

2300mg の淡色結晶状の目的物が得
 られ、融点 270-274°C. 42年
 55.69重量%.

(1-1) 1モルケリドニン + 1モル (N,N-ビス-

NO.781 P.26/53
 特開昭53-41415(7)
 目的物が生じる。42年1分重量%
 融点 60-65°C.
 156-160°C
 (1-1) 1モル ケリドニン + 1モル (N,N-ビス-(β -クロルエーテル)-N',O-フロビン-
 ホスホル酸エステルジアミド
 分析値
 計算値 H 6,64, P 4.89, CL 11.20%
 実験値 C 48,70, 48,46, H 5,34, 5,38;
 N 5,71, 5,74; P 3,95, CL 19,06%
 例14 7
 2500mg (7.15mモル), サンギナリン(融
 点 267°C) と 3230mg (11.57mモル)
 N,N-ビス-(2-クロルエーテル)-N',O-
 フロビン-ホスホル酸エステルジアミド
 を用いて例11と同様の反応を行なう。
 淡色圓形の目的物 1090mg が生じ
 る。融点 274-276°C. 42年 33.74
 重量%

例15
 -(β -クロルエーテル)-N',O-フロビン-ホスホ
 ル酸エステルジアミド

分析 C 67 H 74 N 5 O 8 P 0.02 & L2

計算値 C 49.85, H 5.88, N 6.45,
 P 4.76, CL 10.90%

実験値 C 50.72, H 5.31, N 5.41, P 3.81,
 50.21, 5.24 5.37 3.67.
 CL 7.20%
 7.35%

例16

500mg (1.415mモル) のケリドニン
 491.66mg (1.762mモル) N,N-ビス-(β -
 クロルエーテル)-N',O-フロビン-ホスホル
 酸エステルジアミドとを用いて例11と同
 样の反応を行なう。

610mg の淡色結晶状の目的物が得
 られ、融点 239-240°C. 42年 5.13%
 (2-1) 2モル アルトヒノン + 1モル (N,N-
 ビス-(β -クロルエーテル)-N',O-フロビン-
 ホスホル酸ジアミド

分析 $C_{47}H_{55}N_4O_1P_2Cl_2$ %
 合成值 $C 55.24, H 5.81, N 5.48, P 3.03$
 $Cl 6.93\%$
 實驗值 $C 56.14, H 5.25, N 4.85, P 2.98$
 $55.89, 5.22, 4.69, 2.95$
 $Cl 9.10\%$
 8.21%

1311 10

650 mg (1.777 mmol) のケレリトツンヒ
 491.6 mg (1.762 mmol) の N,N -ビス β -アリルエトロ- N' ,O-ジルビスチル
 酸エステルジアミドとを用いて1311.6同样
 の反応を行ふ。
 520 mg の晶形物を加え、再び
 185-190°C. 46分 45.54% の量で
 (1-1) 1210 T レイツツン + 1210 (N,N -ビス β -アリルエトロ- N' ,O-ジルビスチル
 酸エステルジアミド
 分析 $C_{28}H_{36}N_3O_8P_2Cl_2$
 合成值 $C 52.18, H 5.63, N 6.51, P 4.80,$
 $Cl 1.10\%$

-27-

1311 12

50 mg (0.156 mmol) のコウモリジンヒ
 150 mg (0.537 mmol) の N,N -ビス $(\beta$ -アリルエトロ- N' ,O-ジルビスチル
 酸エステルジアミドとを反応させた。
 23 mg の白色晶形物を得た。
 8. 牧草 11.5 実量 %
 (2-1) $\frac{23}{11.5} = 2.04$ ジンクル 1210 N,N -ビス $(\beta$ -アリルエトロ- N' ,O-ジルビスチル
 酸エステルジアミド。

分析 $C_{45}H_{75}N_3P_2Cl_2O_11$ %
 合成值 $C 58.76, H 4.93, N 6.09, P 3.36$
 $Cl 7.70\%$
 實驗值 $C 58.52, H 4.79, N 6.00, P 3.11$
 $Cl 7.98\%$

1311 13

70 mg (0.195 mmol) のレヒゲンヒ 45 mg
 (0.237 mmol) のトリスチル酸アミド
 を 20 ml の 700 ピルルに加え、
 混合物を逐流冷却器を付したコルベント

特開昭53-41415 (8)
 實驗値 $C 50.98, H 5.24, N 6.06, P 4.95$
 $51.67, 5.31, 6.28\%$
 $Cl 13.10$

1311 11

700 mg (1.895 mmol) のアクリルオルヒル
 β -アリルエトロ- N' ,O-ジルビスチル
 酸エステルジアミドを用いて1311.6
 の同様の反応を行ふ。

650 mg の晶形物を加え、再び
 155-160°C. 46分 51.31 実量 %
 (2-1) 25 ml のアクリルオルヒル + 1 ml
 $(N,N$ -ビス $(\beta$ -アリルエトロ- N' ,O-ジルビスチル
 酸エステルジアミド
 分析: $C_{49}H_{63}N_4O_1P_2Cl_2$ %
 分析値 $C 57.81, H 6.23, N 5.50, P 3.04$
 $Cl 6.96\%$

実驗値 $C 58.25, 54.84, H 6.27, 6.16,$
 $N 5.40, 5.62, P 2.53, 2.51, Cl 7.91,$
 5.26%

-28-

中で2時間煮沸する。3;水と混合物を
 沸騰して脱色し溶液をとる。底に残る
 油滴を注ぎ、エーテルで洗う。未反応
 原料を除く。90 mg の白色晶形物を目的
 物とする。エーテル溶解部を1杯真火
 $39-41^{\circ}\text{C}$

(1-1) 1210 レヒゲン + 1210 N,N -ビス $(\beta$ -アリルエトロ- N' ,O-ジルビスチル
 酸エステルジアミド

分析: $C_{29}H_{42}N_3P_2Cl_2O_9$ %
 分析値 $C 51.32, H 6.23, N 6.19, P 4.59$
 $Cl 10.44\%$

実驗値 $C 51.10, H 6.20, N 6.14, P 4.09$
 $Cl 11.36\%$

1311 15

1000 mg の 5-フルオルウラシル (トリス- β -ドロキシメチル)-アミノメチル塩 %
 と 400 mg L-スハリタイン 各適量
 を 25 ml の蒸溜水にとかし、混合物
 を逐流冷却器を付したコルベント

煮沸³。乾燥して溶液を注意深くエーテル⁴で洗浄す。

1300 mg の白色結晶状の物を加え
して、原生臭⁵ ~ 240°C (分解) 残存
残渣は⁶ 2.5 g で 93% 容量⁷ (添付図面
参照)。

分析

分析値

実験値 C 19.85 H 4.34 N 11.43%
CH₂C₃ 溶解性

C 55.04 H 8.15 N 11.72

原生臭 275°C

例 16

700 mg のケリドニウムアストの緑
アルカリト (平均含水量 35.3.6%) と
250 mg の 5-フルオルウラシル (トリス-
ヒドロキシメチル) - アミノメチル塩とを
用いて 190 mg の黄金褐色の残

脂状物⁸を得た。4次臭は理論量⁹
より 20 容量⁷ 原生臭は 185~220°C
で¹⁰。

今本行

分子量

実験値 C 29.24 H 2.51 N 12.87%
分子量

700 mg のケリドニウムアルカリトと 250 mg
の 5-フルオルウラシル (トリス-ヒドロキシメチル) -
アミノメチル塩とを用いて 250 mg の
帶緑色結晶状の物を得た。4次
原生臭は 26.3 容量⁷。

分析

分析値 C 37.99 H 3.31 N 8.01%

CH₂C₃ 溶解性 C 56.04 H 4.78 N 3.18

原生臭 118~119°C

例 17

500 mg のロトビンと 250 mg の 5-フル
オルウラシル (トリス-ヒドロキシメチル) -
アミノメチル塩とを用いて 480 mg

-32-

冷却器を付したコルベントで 2 時間煮沸す。
残渣を注意深くエーテルとクロロホルムで
洗浄す。

850 mg の灰色の結晶性の生成物を得
た。これを水で処理され、次に
原生臭が生じる。

A) 700 ホルム酸溶液を溶かすとより
実験値 C 62.77 H 4.48 N 3.58%
原生臭 107°C

B) 水溶液を溶かすと次により
実験値 C 32.64 H 5.58 N 13.4%
原生臭 135°C, 230°C

C) 700 ホルム酸溶液を溶かす

又水溶液を溶かす

実験値 C 36.23 H 5.33 N 11.33%

例 18

750 mg の 5-フルオルウラシル (トリス-
ヒドロキシメチル) - アミノメチル塩と 1650 mg
の サンクイナリンクロリドとを 25mL
の 原油水に溶かし、混合物を重流

-31-

の白色結晶状の物を得た。此後、
4次臭は理論値より 64 容量⁷。

分析

分子量 C 35.57 H 2.88 N 11.04%

CH₂C₃ 溶解性 C 57.11 H 4.98 N 4.38%
(原生臭 195~197°C)

例 19

100 mg のアヌアヌカル - N-メチル - ユリ
ヒドロキシメチルと 250 mg の 5-フルオルウラシ
ル (トリス-ヒドロキシメチル) - アミノメ
チル塩とを用いて 340 mg の
色の結晶状の物を得た。4次
原生臭は 107°C。

分析値

実験値 C 21.25 H 2.02 N 11.60%

例 20

750 mg の 5-フルオルウラシル (トリス-
ヒドロキシメチル) - アミノメチル塩と 1650 mg
の サンクイナリンクロリドとを 25mL
の 原油水に溶かし、混合物を重流

-99-

-33-

にミカレの混合物を還流冷却器を
付いたコルベン中で2時間煮沸す
1400gの白青色の結晶性の不溶物を水
で吸引洗浄を加えさせた。次は結果
がどうか。

A) 700ml水に溶解性生成物
実験値 C 67.1, H 4.74, N 4.02
融点 180°C
B) 水溶性生成物
実験値 C 37.41, H 4.54, N 14.83
1311 22

750mgの5-フルオロウラシル(トリス-(
トキシメチル)-アミノメチル化物)と
1800mgのペルペリソ-トリエチル
35ml蒸溜水にとかし混合物を還流
冷却器を行ったコルベン中で2時間
煮沸す。草木灰した残渣を水洗
エーテルで200ml水で洗浄して水
で洗う。
次の結果がどうか。

-35-
111 黄色結晶 融点 210-211°C
C 57.54, H 7.12, N 6.71, P 3.6, S 37.3
針状 融点 190-192°C, C 54.83,
H 6.98, N 8.74%
1311 24

11ml 700ml中 45mgの4オルソ.
3:1 融点 245-246°C
C 47.98, H 6.59, N 9.08 P 2.2, S 2.23
白色結晶 融点 231-233°C
C 50.17, H 5.54, N 8.44 P 2.85
無色結晶 融点 240-243°C
C 48.22, H 5.33, N 7.91 P 3.25
1311 25

12ml 700ml中, 150mg 4-ニコチン, 45mg
4オルソ.
融点 240-258°C. C 55.01, H 6.85, N
16.28, P 9.03, S 9.47
融点 45-46°C C 45.73, H 6.64, N
19.21, P 12.73
1311 26

特開昭53-41415 (10)

A) 水溶性生成物

実験値 C 36.77, H 6.68, N 10.78%
融点 116-118°C

B) 不溶性生成物

実験値 C 53.81, H 4.87, N 3.16%

C) クロロホルム溶解性及水溶性生成物

実験値 C 36.03, H 6.48, N 11.85%

D) クロロホルム溶解性

実験値 C 48.53, H 7.7, N 7.4%

1311 23 ~ 33

上記と同様に反応を行った。以下の
反応原料及び溶解度を記載する。
上記はモル比(元モル比)で表すが
反応させた水210mlの上部を用いた
3。

1311 23

190mg Pコ=4%, 45mg 4オルソ.
20mlの700ml中。2:1白色
結晶 融点 197-200°C, C 60.89,
H 7.22, N 4.38%, P 2.49, S 2.16%

-36-

320mg ナル=4%, 49mg 4オルソ.
700ml中。融点 225-226°C C 55.34, H 5.69

(1:1) N 9.52, P 4.98, S 5.29
1311 27

180mg ペラトリシ, 45mg 4オルソ.
700ml中

融点 116-120°C, C 57.02, H 7.91, N 6.98
P 3.8, S 4.0%

融点 108-110°C, C 56.72, H 7.50, N 5.79
P 3.25,

融点 104-106°C, C 53.40, H 6.82, N 5.61
P 2.65.

1311 28

200mg 5-オカルボン. HCl, 50mg Xトトレ
キサート-Na (N- $\{P-[(2,4-ジアミノ-6-
フートリジニル)-メチル]-メチルアミノ-]\}-イソ
11V $\})$ - グルタミン酸, 7.5ml水, 置湯
の反応。$

C 53.61, H 6.76, N 12.27%. 融点 175-180°C

C 58.27, H 6.70, N 10.22%, 融点147~157°C
(70℃水溶性),
C 48.72, H 6.41, N 10.49%, 融点189~197°C
(水溶性),
C 50.77, H 6.24, N 10.56%, 融点147~167°C
(ニーテル可溶性).

例131

ケリトニン 700mg : エンドキサン 500mg, 70℃水
15ml, 1:2.
C 53.06, H 6.20, N 7.06%, P 5.31, Cl 11.67%,
融点268~270°C.

例130

ナルコチニン 360mg, エンドキサン 500mg, 70
℃水 1ml.
C 47.50, H 5.67, N 6.86, P 5.96, Cl 14.51%,
融点143°C, 70℃水溶性.
C 46.02, H 5.52, N 7.14, P 6.11, Cl 16.02%,
融点78°C, エーテル可溶性.

例131

ケリトニン HCl 100mg, ヘトトレチナート 50mg,

-39-

計して、本反応の生成物を除去した。=312
最終生成物 30mg を得た。

分析値

C₉H₁₀N₁₀P₂O₆ とし
計算値: C 60.32%, H 5.14%, N 7.64%
P 3.38%.
実験値: C 61.11%, H 5.92%, N 7.18%
P 3.29%.

例135

ケレクトリニン 86mg (0.22Mmol) 70℃水
又 40mg (0.12Mmol) を用いて例111と同样
の反応を実施した。=312 最終生成物 32mg
を得た。

C₉H₁₀N₁₀P₂O₆ とし
計算値: C 62.78%, H 5.57%, N 7.22%
P 3.42%.
実験値: C 62.15%, H 5.12%, N 7.08%
P 3.02%.

例136

タニヤナリン 80mg (0.23Mmol) 70℃水

水 7ml, 3時間蒸留, 沸騰 80°C
C 59.86, H 5.16, N 5.13%, 融点 260~265°C.
例132
アロトリクトニン 60mg, テオテーバ 45mg, 70
℃水 12ml, 42℃ 36mg = 球晶 39.3%
C 44.92, H 6.30, N 17.77, P 14.04, S 12.71%
融点 45~47°C.

例133

アロトリクトニン 50mg, テオテーバ 45mg, 70
℃水 9ml, 42℃ 32mg = 球晶 33.7%
C 45.22, H 6.36, N 17.42%, 融点 85~86°C.
C 57.11, H 6.28, N 10.69%, 融点 115~118°C,
針状品.

例134

ケリトニン 0.22Mmol (80mg) 70℃水
(1,4-ジ-[4,4-(ジエチレン)-オクタエト]-ビペ
タジン) 0.12Mmol (40mg) 又 70℃水 12ml
1時間かかって、この混合物を逐流冷卻器付373
スコット 2時間蒸留して。得られた混合物を
活性炭で脱色し、残分を70°C水浴でニーテルで洗

-40-

40mg (0.12Mmol) を用いて例134と同様の反
応を行なう。36mg の最終生成物を得た。

C₉H₁₀N₁₀P₂O₆ とし

計算値: C 62.37%, H 4.85%, N 8.03%, P 3.55%,
実験値: C 63.34%, H 4.81%, N 8.10%, P 3.41%
例137

フサノオク (Clelidonium napus L) の全ア
ルカロイド (平均分子量 353) 120mg (0.34Mmol),
70℃水 40mg (0.12Mmol) を用いて例134
の反応を行なう。27mg の最終生成物を得た。
計算値: N: 31.93%, P: 30.65%.
実験値: N: 67.03%, P: 28.92%.

例138

ケリトニン 0.32Mmol (120mg) 70℃水
又 0.18Mmol (70mg) 又 70℃水 12ml 1時間かかって、
混合物を逐流冷卻器付373スコット 2時間蒸留
して。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を
除去した。乾燥して残分を70°C水浴でニーテルで洗
して、本反応の生成物を除去した。36mg の最終生
成物を得た。

P 3.48% S 3.61%

実験値; C 62.02% H 4.71% N 7.80%

例43

アサノオラ (*Chelidonium majus* L.) の全アルカリイド (平均分子量 353) 160mg (0.44Mmol) タブチオシビウム 70mg (0.18Mmol) を用いて例1と同様に反応を行なう。25mg の最終生成物を得た。

計算値; N 52.62% P 23.27% S 24.09%

実験値; N 50.16% P 20.97% S 21.99%

例42

ケリドーン 0.32Mmol オルベニゼチルエム 96mg (0.41Mmol) エチロルム 12ml 中に溶かし、還流冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた生成物を活性度で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の未変物質を除去する。37mg の最終生成物を得た。

C51H71N5P013

計算値; C 62.63% H 5.77% N 7.16% P 3.16%

実験値; C 62.17% H 5.89% N 7.08% P 2.97%

-43-

例43

ケリドーン 120mg (0.33Mmol) オルベニゼチルエム 96mg (0.41Mmol) を用いて例1と同様に反応を行なう。42mg の最終生成物を得た。

C51H72N5P011

計算値; C 65.89% H 5.42% N 7.24% P 3.20%

実験値; C 64.71% H 5.09% N 6.92% P 3.96%

例44

タンキナリン 120mg (0.34Mmol) オルベニゼチルエム 96mg (0.41Mmol) を用いて例1と同様に反応を行なう。27mg の最終生成物を得た。

C51H74N5P011

計算値; C 62.53% H 7.73% N 7.24% P 3.21%

実験値; C 62.17% H 7.07% N 7.01% P 2.99%

例45

アサノオラ (*Chelidonium majus* L.) の全アルカリイド 120mg (0.48Mmol) (平均分子量 353) オルベニゼチルエム 96mg (0.41Mmol) を用いて例1と同様に反応を行なう。21mg の最終生成物を得た。

-44-

計算値; N 69.33% P 30.66%

実験値; N 67.49% P 28.87%

例46

ケリドーン 0.107Mmol (40mg) オルベニゼチルエム (1,2,4-トリアミリジン-1-ベンゾイル-4-イソブチロルム) 20mg オルベニゼチルエム 12ml 中に溶かし、還流冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた生成物を活性度で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の未変物質を除去する。18mg の最終生成物を得た。

C72H76N6O20

計算値; C 64.27% H 5.19% N 6.24%

実験値; C 64.20% H 5.65% N 6.10%

他の溶剤、例2のベンゼンを用いて反応させてもT3=60°C で止る。

例47

ケレトリン 40mg (0.114Mmol) 及びトリアムシコン 20mg (0.086Mmol) を用ひ、例15と同様に反応を実施す。ニラして最終生成物 16mg を得る。

分析:

$C_{15}H_{27}N_6O_17$ として

計算値: C: 67.86%、H: 5.31%、N: 6.83%
実験値: C: 67.12%、H: 5.12%、N: 6.98%
例48.

テンゲトリン 40mg (0.114Mmol) 及びトリアムシコン 20mg (0.086Mmol) を用ひ、例15と同様に反応を実施す。ニラして最終生成物 17mg を得る。
 $C_{22}H_{38}N_6O_17$ として

計算値: C: 67.57%、H: 4.56%、N: 6.56%
実験値: C: 67.10%、H: 4.49%、N: 6.49%
例49

クサノオラの全アルカリド (平均分子量 353)
40mg (0.113Mmol) 及びトリアムシコン 20mg (0.086Mmol) を用ひ、例15と同様に反応させす。ニラ

-47-

例51

25.0mg のシロカバレヒン $C_{11}H_{16}N_2O_2$, 45mg 4オテ-10 $C_6H_{12}N_3PS$, 10mL 70% ハリル:

分析 3エル $C_{11}H_{16}N_2O_2$ + 1エル $C_6H_{12}N_3PS$ = $C_{39}H_9N_9H_6O_6P_6S$ として
C, 57.55%, H, 7.43%, N, 15.48%;
P, 3.80%, S, 3.93%

実験値 C, 57.48%, H, 7.39%, N, 15.12%;
P, 3.74%, S, 3.8%
C, 55.86%, H, 7.50%, N, 13.35%;
P, 1.54%

例52

180mg スユズロラミンHCl. $C_{17}H_{22}BrNO_4$
45mg 4オテ-10 $C_6H_{12}N_3PS$, 72mL
70% ハリル。 分析結果

実験値 C, 37.26, H, 5.05, N, 5.81,
P, 3.15.

例53

9mg (0.036Mmol) エリプタシン.

レニ最終生成物 18mg を得る。

特開昭53-41415(13)

分析:

計算値: N: 6.51%

実験値: N: 6.12%

以下へ実施例2-12. が記載のとおり実施す。
反応成績 及び 分析結果に付す。

例50.

ナルセイン. $C_{22}H_{27}NO_8$ 100mg
4オテ-10 $C_6H_{12}N_3PS$ 45mg
72mL
= $C_{75}H_{11}N_6O_3P_5S$ として

計算値: C, 53.37%, H, 6.62%, N, 4.97%,
P, 1.83%, S, 1.81%

実験値

C	H	N	P	S
53.78%	5.70%	4.00%	2.35%	2.7%
53.31%	6.10%	4.81%	1.57%	
57.39%	5.88%	3.78%	3.49%	

-48-

15mL (0.079Mmol) 4オテ-10
例11と同様に反応を行ふ。溶済
レニは72mL ハリルを用ひ。

分析結果

実験値

C, 70.21, H, 5.67, N, 13.64

例53-(b)

7mg (0.021Mmol) エス4ロヒド,
15mg (0.079Mmol) 4オテ-10.
を反応させシロカバレヒン 700mg を
使用し例11と同様に反応を行ふ。

黄白色の生成物が得られる。

実験値 C, 56.17, H, 5.52,
N, 10.98%

例54

7mg (0.006Mmol) ケタシメキ,
15mg (0.079Mmol) 4オテ-10 を
用ひ例11と同様に反応を行ふ。溶
済は72mL ハリルを用ひ。

分析結果

分析値

C 66.18, H 4.54; N 6.83%
131 55

200 mg (1.029 M mol) のカフェイレ
ル酸トリエタレンイミドと 4 オホスホル
酸トリエタレンイミドを 7 ml の
エタノールに中で 2 日間煮沸する。
得られた混合物を活性炭で脱色し、
溶媒を除す。残渣をエーテル
で洗う白色結晶として 4 オホスホル
酸トリエタレンイミドを 2.5 g
(90 mg) としめる。融点 110~
112°C, 215~216°C カフェイレ
4 オホスホル酸トリエタレンイミド = 3:1。
分析 C₃₀H₄₂N₂P₃O₆

計算値 C 46.68, H 5.48, N 27.22,
P 4.09, S 4.15,

実験値 C 47.37, H 5.44, N 27.25,
P 4.02, S 4.15

131 56

-51-

タミドヒドリを 5 ml ヘンソンール中で 2 日間
煮沸する。之の混合物を活性炭で脱色し、
溶剤をエーテルで洗うと 2 ml の
4 オホスホル酸トリエタレンイミド-
N-コブロキシエタレンイミドの混合物
が生成するといふ。融点 44~
45°C

コブロキシエン: 4 オホスホル酸トリエタ
レンイミド = 1:1

分析 C₂₅H₄₂N₂P₃O₆ S 2.2

計算値 C 57.02, H 5.16, N
10.64, P 5.88, S 6.08.

実験値 C 55.94, H 5.12, N 11.10,
P 5.89, S 6.10

131 58
200 mg ケリドニン HCl, 1 ml POCl₃
の混合物を 2 ヶ月間放置、固形
物をエーテルから再結晶する。融点
115~120°C

特開昭53-41415 (1978)
100 mg (0.164 M mol) レセルビンヒ
ドリオホスホル酸トリエタレンイミドと 5 ml の
エタノールに中で 2 日間煮沸する。
得られた混合物を活性炭で脱色し、
溶剤を除す。残渣をエーテルで
洗うと白色結晶として 4 オホスホル
酸トリエタレンイミドを 2.5 g
(90 mg) としめる。融点 110~120°C
分析結果 C₂₂H₃₂N₂P₃O₆
計算値 C 61.48, H 6.59, N 6.97,
P 2.2, S 2.27

実験値 C 59.89, H 6.62, N 6.82,
P 2.21, S 2.26

131 57

14 mg (0.041 M mol) コブロキシエン (融
点 300°C) 2 ml 45 mg (0.237
M mol) 4 オホスホル酸トリエタレン

-52-

分析結果

実験値 C 29.75, H 4.41, N 1.69
131 59

100 mg ケリドニン HCl, 1 ml POCl₃
の混合物を 2 ヶ月間放置する。
融点 60~62°C の白色結晶
といふ。融点 60~62°C
実験値 C 18.12, H 4.24, N
1.01.

場合1: より固体剤発作用を有するアル
カロイド化合物とは、その他の剤発剤
又は別りの、空素含有化合物と
反応せしむるこれら化合物を医
薬ヒドロ化物去る塩にすりこがる
き。

アルカロイドヒドロ化物は下記の如く
示す。

ビスベンジルレインヒドリン-アルカロイド、アホル
カロイド-ベンジルレインヒドリン-アルカロイド、

-53-

-104-

-54-

イオガル-アルカリド, インドール-インドリシン-アルカリド, トロホーロン-アルカリド, インキノリン-アルカリド, インドール-インヒノリン-アルカリド, インドール-アルカリド, キノリン-インドリジシン-アルカリド, ヒロリノン-アルカリド, ヒロロクジシン-アルカリド, アクリジン-アルカリド, フェナントリンドリジシン-アルカリド, イミダゾール-アルカリド, キノクリジシン-アルカリド, キナゾロン-アルカリド, ベンザゼビン-アルカリド, ステロイド-アルカリド, 防腐剤ジアミン, アミン及び他の他のアルカリド。

例 60.

20mg ビンカロイコラスチンサルフェート (ビンカロイコラスチンサルフェートノタリ) 45mg の 4オホスホル酸アミド (4オテーハ) を 7ml の 200ホルム酸に溶かし、混合物を過流冷却器を用いたユルベン中に 2 時間煮沸す。

-55-

ユル 4オホスホル酸アミドと反応させ ($m=1, 2, 3, 4$) ベンゾールから回収させ。融点 155-156°C.

分析結果

実験値 C 58.36, H 6.62, N 7.37
計算値 C 58.31

70mg のクリン、45mg の 4オホスホル酸アミドと 1.2ml の 200ホルム酸へと溶かし、混合物を過流冷却器を用いたユルベン中に 2 時間煮沸す。次いで混合物を活性炭で脱色し煮沸時を温め、濾液をとります。乾燥した残渣を注意深くエーテルを洗い未反応の 4オテーハを除きます。エーテルを傾斜し残渣を落とし、結晶する (白色結晶)

22mg の 4オホスホル酸トリル (N-クリン)-エカルアミドが白色帶状結晶として得られます。收率 19.13
重量% 原始 165-172°C

特開昭53-41415 (15)
次いで混合物を活性炭で脱色し煮沸す。エーテルで洗います。この濾液を 1ml に濃縮する。白色結晶を析出させ、この結晶をろ過しベンゾールとエーテルで洗浄する。こうして 1.2mg の白色結晶性の目的物が得られます。收率 18.48 重量% 320-330°C で着色不分析が見出さ

原発 245-250°C

分析結果 C₅₂H₇₄N₇O₁₄P₅S
ヒレ

計算値 C 55.8, H 6.66, N 8.76,
P 2.76

実験値 C 55.11, H 6.51, N 8.76
P 2.74

1エル 2 ビンカロイコラスチンを m-

-56-

ベンゾー-1,4-ジカルボン酸

分析結果 C₁₁H₁₂N₉O₈P₅S₂

計算値 C 69.36, H 6.38, N 6.38
P 1.57, S 1.62%

実験値 C 68.96, H 6.34, N 6.27
P 1.79, S 1.63%

クロロホルム溶解 原発 220-231°C

実験値 C 64.28, H 6.16, N 6.77
P 2.39, S 2.41 C 1.30%
2.42

エーテル溶解 原発 255-262

実験値 C 56.22, H 6.31, N 10.63

メタール+アルコール溶解 原発 256-260°C

実験値 C 56.59, H 5.77, N 7.48

不溶性物 原発 260-275°C

実験値 C 57.27, H 5.83, N 7.74%

アセトール溶解 原発

実験値 C 54.07, H 5.54, N 6.91
P 3.47, S 3.36 C 1.73%
3.35

-157-

-105-

-57-

公15 1311 17 1: 2. 11. 2

クロルム 溶解性生成物

実験値は C 56.04, H 4.78, N
3.18% であります

1311 18 1: 2. 11. 2

クロルム 溶解性生成物

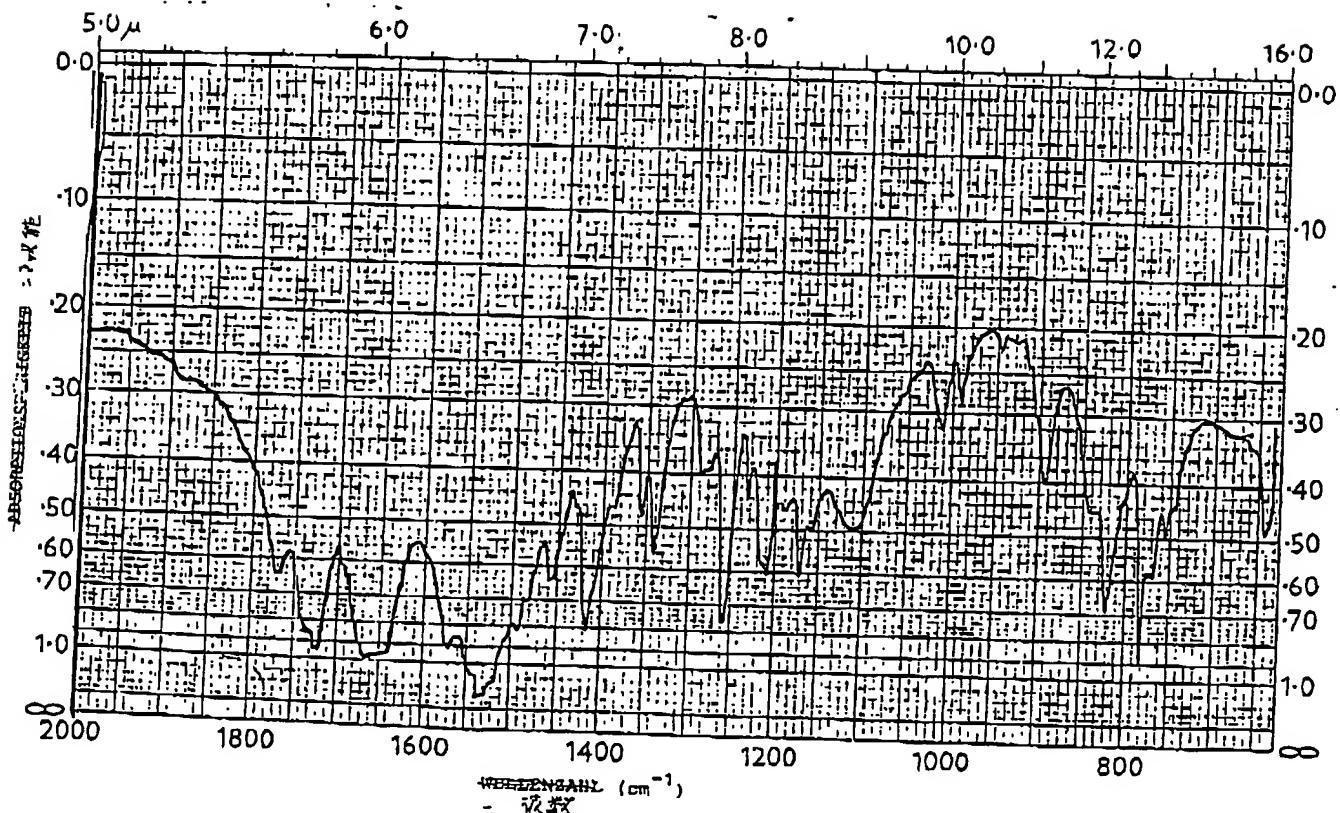
実験値は C 59.11, H 4.98, N
2.38% であります

特開昭53-41415 (16)

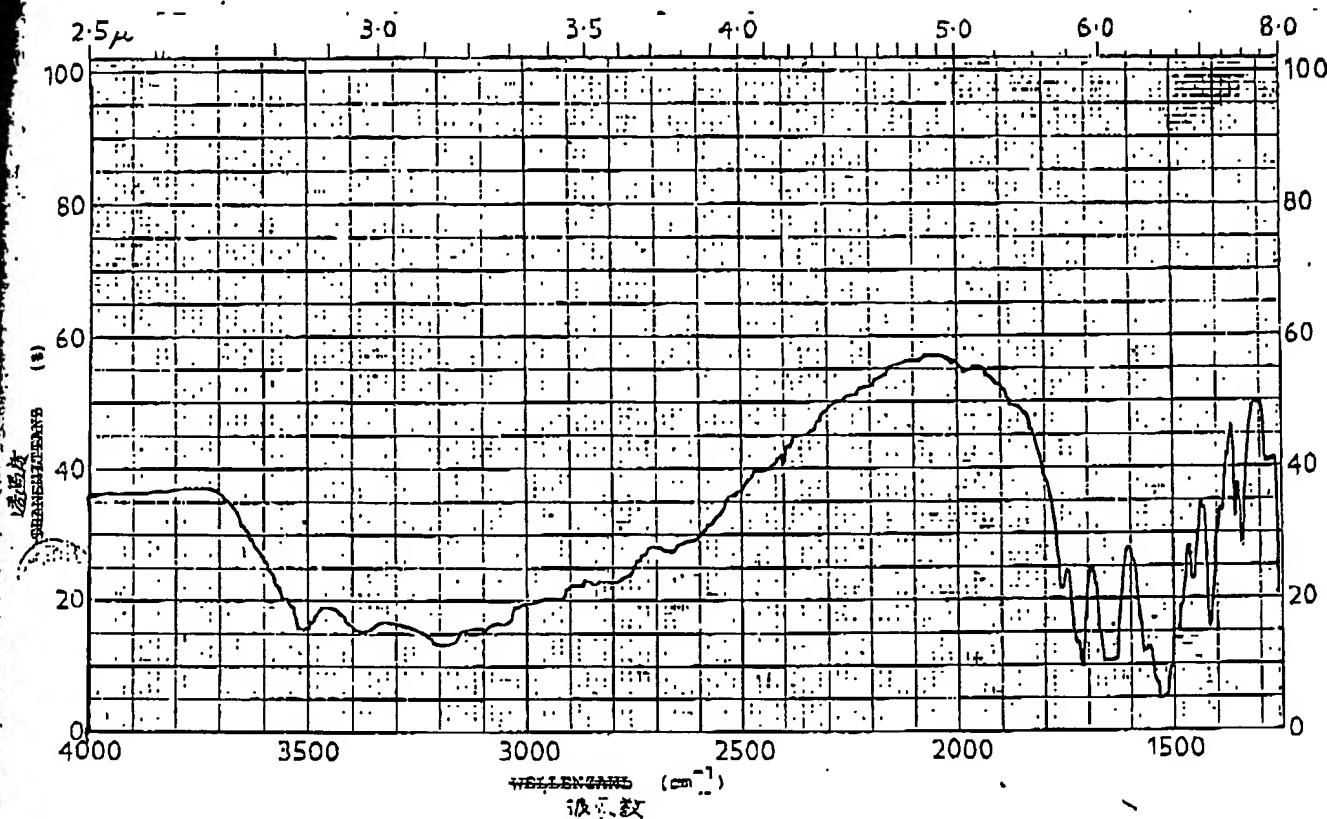
4. 1回面の高さを説明

添付図面は実施例15で示された
生成物の物理特性を示す図面
であります代理人 井澤土石川正司
外 1名

-59-



特開昭53-41415 (17)



手続補正書

昭和52年9月27日

特許庁長官 駒谷 伸二 様

1. 事件の表示

昭和52年特許願第76425号

2. 発明の名称

新規抗病剤の製法

3. 令許出願人

住所 オーストラリア1160カイーン・アルネット
ガツナ70/6

氏名 バシリイ・ノビシキー

4. 代理人

住所 〒150
東京都渋谷区神宮前2-2-39

氏名 外国人(6334) 鈴川 五

住所 同上

氏名 外国人(6403) 鈴川 五

5. 補正命令の日付

自 然

6. 補正の対象

明細書全文

7. 補正の内容

別紙のとおり

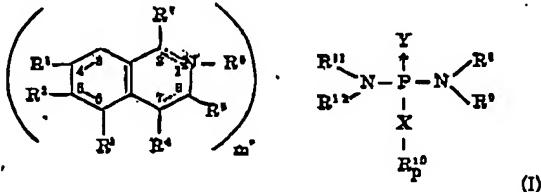
明細書

1. 発明の名称

アルカロイドの新規基体及び新規創薬剤の
製法

2. 特許請求の範囲

① 一般式(I)；



〔式中 R¹, R² 及び R³ はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を表わし、その際 R¹ と R² 又は R² と R³ は一緒にメテレンジオキシ基を表わしてもよく、R⁴ 及び R⁵ はこれらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換されていてよく、その際 R⁴ は H 又は =O 又は



$\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$ -基を介して結合した同じ環系を表わし、 R^1 は CH_2 を表わし、1, 2 位及び/又は4, 5 位に二重結合が存在していてよく、また R^1 及び R'^1 は、これらが結合している炭素原子及び環原子と共に、場合により一部脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキソ基、メチル基又はジメチル基で置換されていてよく、その際 $\text{C}-\text{N}$ 結合は1, 2-位には存在しなくてよく、 R^1 及び R'^1 は水素を表わし、 $\text{R}^1 + \text{R}'^1$ 及び $\text{R}^{11} + \text{R}'^{11}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $\text{Y} = \text{S}$ 、 $\text{Y} = \text{N}$ 及び $\text{p} = 2$ の場合、 R_2^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わす。

し、 $\text{Y} = \text{S}$ 、 $\text{X} = \text{N}$ 、 $\text{n} = 2$ の場合、 R_2^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、、、 又は $(-\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、、 又は  を表わし、 $\text{Y} = \text{S}$ 、 $\text{X} = \text{O}$ 、 $\text{n} = 1$ の

- 2 -

拮抗剤及び抗生素質並びにその他の窒素含有有機化合物の群から成る、他の側鎖剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる旨に於て、その脂環族チオ磷酸-トリ-(N -サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンイミド)- N -ペルベリノール-エチルアミド及び組合インキノリン系-アルカロイドの N , N' , N'' -トリエチレンチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている]のアルカロイドの誘導体及びその、薬理学的に許容しうる成との旨。

(3) アルカロイドとして、ニブチシン、ステロビン、ペルベリン、プロトビン、アローキリトビン、スバルテイン、コリツミン、ケリジメリン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロキサンギナリン、クリドニン、ホモクリドニン、メトキシクリドニン、ケレリスリン、クリルチン、ワインブラスチン、コルヒチン、コルヒセイン、デスマセチル- N -メチルコルヒニンのうちの1種を使用する特許請求の範囲第2項記載の製法。

(4) 他の側鎖剤として、

特開昭59-41415 (18)

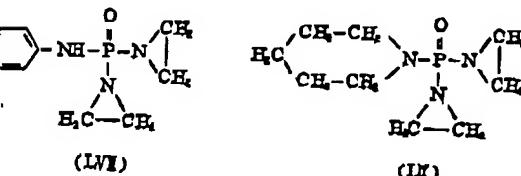
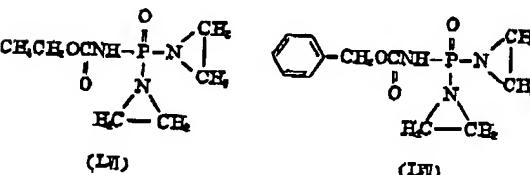
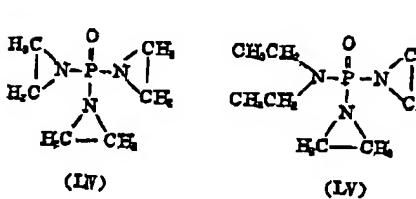
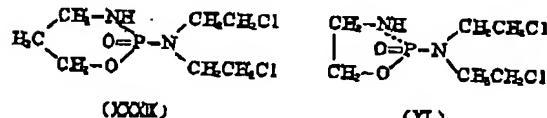
場合、 R'^1 は - $\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{N}$ を表わし、 $\text{Y} = \text{O}$ 、

$\text{X} = \text{N}$ 、 $\text{n} = 1$ の場合、 R^1 は $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$ を表わし、 $\text{Y} = \text{O}$ 、 $\text{X} = \text{N}$ 、 $\text{n} = 2$ の場合、 R_2^1 は 

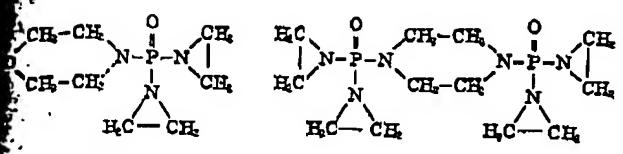
を表わし、 $\text{Y} = \text{O}$ 、 $\text{X} = \text{O}$ 、 $\text{n} = 1$ の場合、 R^1 及び R'^1 はそれぞれ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ を表わし、 R^{11} は水素を表わし、 $\text{R}^{11} + \text{R}'^{11}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $\text{Y} = \text{S}$ 、 $\text{X} = \text{N}$ 、 $\text{p} = 1$ の場合、 R^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わす。但しチオ磷酸-トリ-(N -サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンイミド)- N -ペルベリノール-エチルアミド並びに組合インキノリン系アルカロイドの N , N' , N'' -トリエチレンチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている]のアルカロイドの誘導体及びその、薬理学的に許容しうる成との旨。

(2) 場合により自体創癌作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝

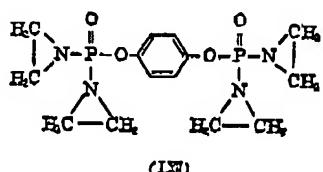
- 3 -



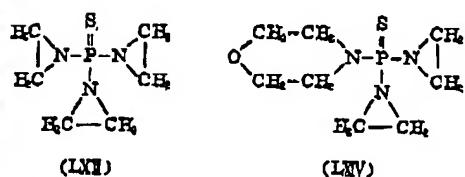
- 5 -



(LX) (LX1)

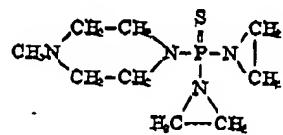


(LX2)



(LX4)

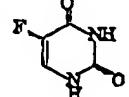
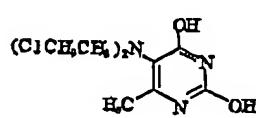
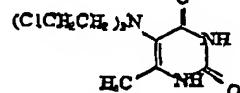
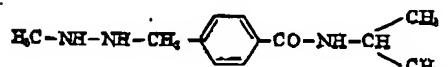
(LX5)



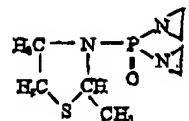
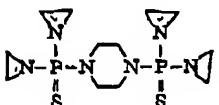
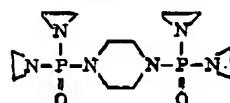
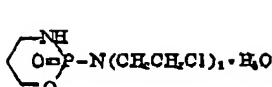
(LX6)

- 6 -

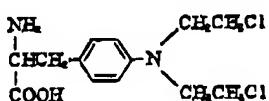
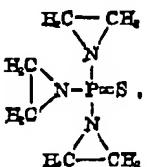
ニコミン、マンニトール-塗麻ロスト、アメトブ
テリン、6-メルカブト-ブリン、5-フルオロ
ウツル、シトシン-アラビノシド、グインカロ
イコブラステン、グインクリステン、ボドフィリ
ン、アクテノマイシンC、アクテノマイシンD、
ミトママイシン、マイトマイシンC、アドリアマ
イシン、ブレオママイシン、アスパラギナーゼ、イ
ベンズメチシン (Ibenezmethycin)。



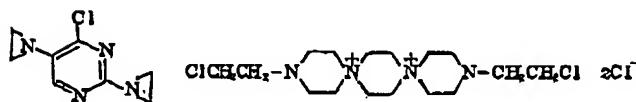
特開昭53-41415(19)



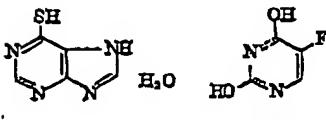
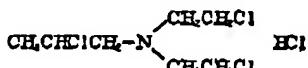
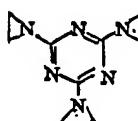
塗麻ロスト (Snickelofflost)、シクロホスファミ
ド、トリアムレコン、クロラムブリル、ブナルフ
ラン。



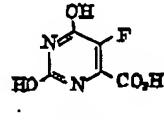
- 7 -



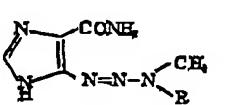
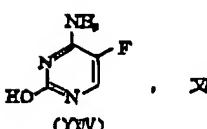
C16H23N3O2Cl2 HCl 2Cl-



(XXI)



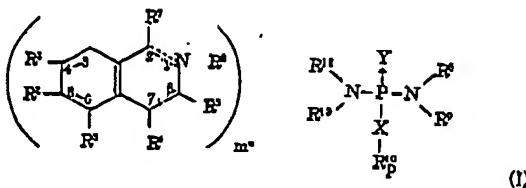
(XXII)



(式中RはH又はCH₃を表わす)のうちの1種を
使用する特許請求の範囲第2項又は第3項記載の
製法

- 8 -

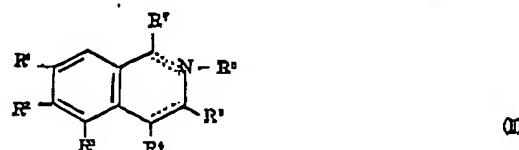
(5) 一般式(I) :



[式中 R¹、R² 及び R³ はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を表わし、その際 R¹ と R² 又は R² と R³ は一緒にメチレンジオキシ基を表わしてもよく、R⁴ 及び R⁵ はこれらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換されていてよく、その際 R⁴ は H 又は -O 又は $\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2$ 価を介して結合した同じ環系を表わし、R⁵ は CH_3 を表わし、1, 2 位及び / 又は 7, 8 位に二重結合が存在しててよく、また R⁶ 及び R⁷ は、これらが結合している炭素原子及び窒素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これ

- 20 -

は $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$ を表わし、Y = O、X = N、n = 2 の場合、R⁸ は $\text{CH}_2-\text{S}-$ を表わし、Y = O、X = O、n = 1 の場合、R⁸ 及び R⁹ はそれぞれ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ を表わし、R¹⁰ は水素を表わし、R¹⁰ + R¹¹ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、Y = S、X = N、p = 1 の場合、R⁸ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わす。但しチオ硫酸-トリ- (N-サンギナリノール) -エチルアミド、チオ硫酸-ジ- (エチレンイミド) -N-ペルベリノール-エチルアミド並びに結合イソキノリン系アルカリイドの N, N', N"-トリエチレンチオ硫酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている) のアルカリイドの誘導体及びその、物理学的に許容しうる誘導体との組合を避けるため、一般式(II)

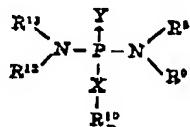


- 12 -

特開昭53-41415 (20) らの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際 C - N 結合は 1, 2 位には存在しなくてよく、R⁴ 及び R⁵ は水素を表わし、R⁸ + R⁹ 及び R¹⁰ + R¹¹ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、Y = S、X = N 及び p = 2 の場合、R⁸ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、Y = S、X = N。
n = 2 の場合、R⁸ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、
 C_6H_5- 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 、
 $\text{D}-\text{P}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5-$ 、又は $(-\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5-$ 、
 $\text{NCOOC}_2\text{H}_5-$ 、
 $\text{NCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5-$ 又は $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5-$ を表わし、
Y = S、X = O、n = 1 の場合、R⁸ は $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{P}-\text{N}-$ を表わし、Y = O、X = N、n = 1 の場合、R⁸

- 11 -

[式中 R¹ ~ R⁹ は前記のものを表わす] のアルカリイド又はその誘導体を一般式；



[式中 X、Y、p 及び R¹ ~ R¹¹ は前記のものを表わす] の化合物と反応させ、反応生成物を場合により前に述べた特許請求の範囲第 1 項 ~ 第 3 項の 1 に記載の製法。

3. 説明の詳細な説明

本発明は、新規創薬剤及びその製法に関する。

新規化合物は、殺虫活性物質及び有活性物質として使用できる。

過酸化物の形の特定のアルカリイドのチオ硫酸エステルは、既に公知である。この種の公知誘導体の例は、クサノオウからのチオ硫酸-ジ- (エチレンイミド) -N-ペルベリノール-エチルアミド、チオ硫酸-トリ- (N-サンギナリノール

- 110 -

- 13 -

.) -エチルアミド及び組合イソキノリン系の全アルカロイドのチオ磷酸アミド誘導体である。

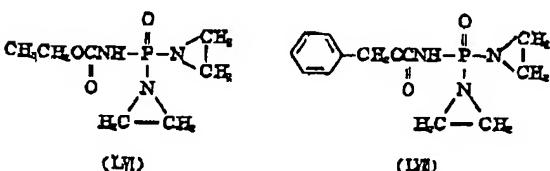
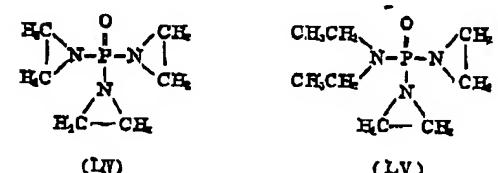
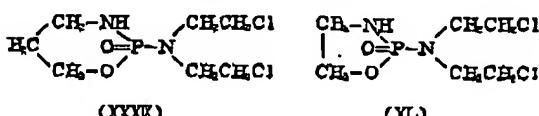
これらの化合物はすべて、側鎖作用を有する。しかしこれらは水に極めて難溶性であり、医学的に應用するため有機溶剤に溶解しなければならないといふ欠点を有する。これらを溶解するには、水1.5部、分子量400のポリエチレングリコール1.5部及びジメチルスルホキシド2部の溶剤混合物が特に適当であることが実験された。特に、注射用溶液を調製するため溶剤として水を使用することは、常に同じ目的で有機溶剤を使用するより好ましいことは別としても、特にジメチルスルホキシドは極性を示すので、製剤の目的に使用するには適当でない。ところで意外にも、前記有効成分を生理学的に許容しうる酸で塩に変えると、該有効成分をその側鎖作用を失なわず、また好ましくない副作用を起さずに、水に易溶性の形に変えることが判つた。

更に、ほとんどすべてのアルカロイドは、常用の制癌剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤等と

- 14 -

ロキサンギナリン、ケリドニン、ホセケリドニン、メトキシケリドニン、ケレリスリン、ケリルテン、ウインアラスチン、コルヒチン、コルヒニン、テスアセチル-N-メチルコルヒニンが特に適当であることが判明した。

本発明の反応に使用する側鎖剤としては、特に下記のものが適当する：



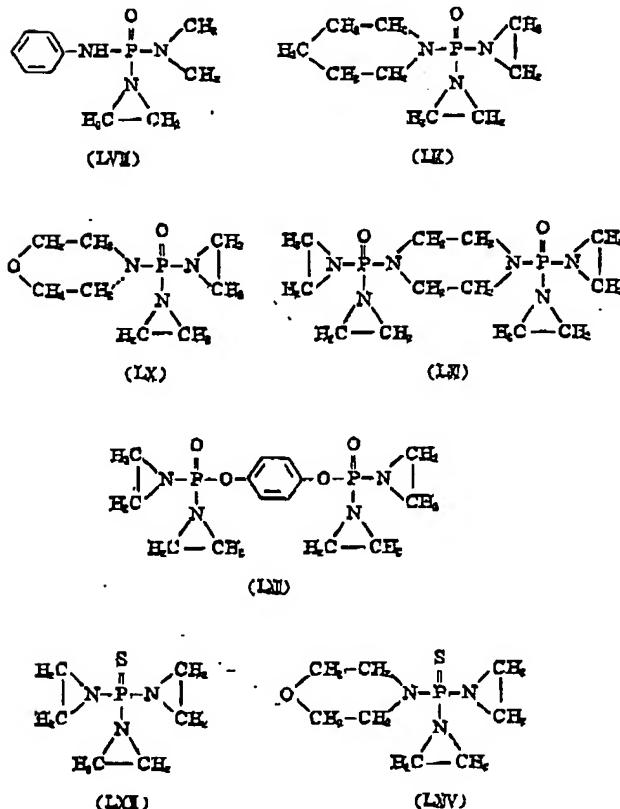
特開昭53-41415 (21)

反応させると、出物質より高い治療効果及びそれより甚しく少ないと想定される、特定の化合物になることが判つた。

従つて、本発明の対象は新規制癌剤の製法であつて、場合により自体側鎖作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の医薬含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製剤に使用しうる塩に変え、その際塩基オクタエチルトリマー(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジエチレンイミド-N-ペルベリノール-エチルアミド及び組合イソキノリン系-アルカロイドのN,N',N"-トリエチレンチオ磷酸アミド誘導体はクサンオウから抽出されていることを特徴とする。

アルカロイド成分としては、コアチシン、ステロビン、ペルベリシン、プロトビン、アロークリブトビン、スペルテイン、コリサミン、クリジメクン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒド

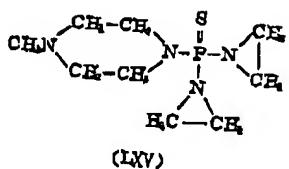
- 15 -



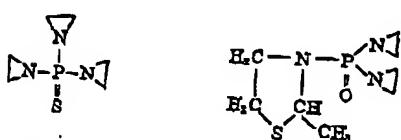
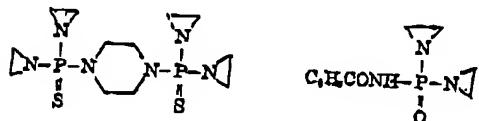
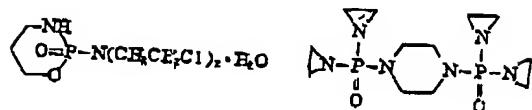
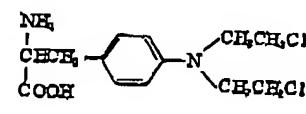
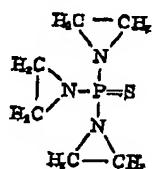
- 16 -

-111-

- 17 -

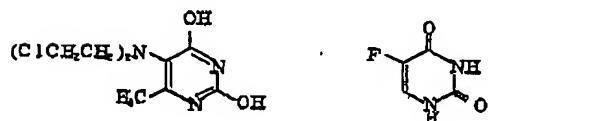
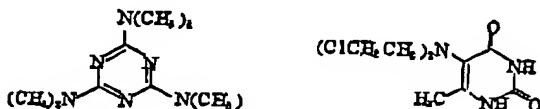
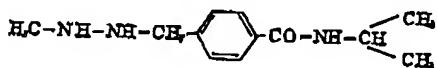


特開昭53-41415



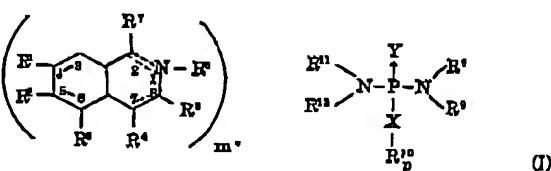
塗料ロスト (Stickstofflost)、シクロホスフアミ
F、トリアミドコン、クロラムブシル、アサルフ
アン、

ナイトミン、マンニトールー塗料ロスト、アメト
ブテリン、6-メルカブトーブリン、5-フルオ
ロウツル、シトシン-アラビノシド、ワインカ
ロイコブクスチン、ワインクリスチン、ボドフィ
リン、アクチノマイシンC、アクチノマイシンD、
ミトフマイシン、マイトマイシンC、アドロアマ
イシン、ブレオマイシン、アスパラギナーゼ、イ
ベンズメチシン (Ibenzamethycin)、

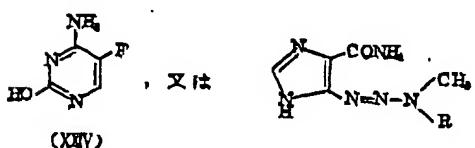
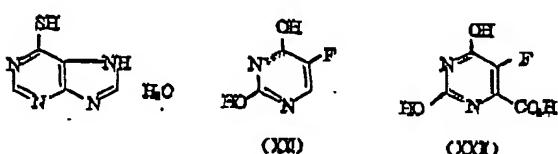
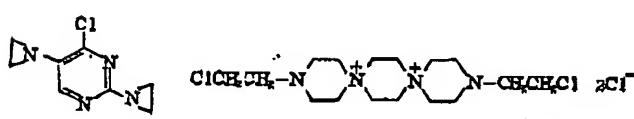


(式中 R は H 又は CH₃ を表わす)。

本発明は、また、一般式(I)；



(式中 R¹、R² 及び R³ はそれぞれ独立に水素又は
メトキシ基を表わし、その他の R¹ と R² 又は R² と R³
は一緒にメチレンジオキシ基を表わしてもよく、
R⁴ 及び R⁵ は、これらが結合している炭素原子と
共に、場合により全部又は一部分脱水素されたア
ニニル基又はナフチル基を形成し、これらはメト
キシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換され
ていてよく、その他の R⁶ は H 又は =O 又は
CH₂-CO-CH₂- 鍵を介して結合した同じ環系を表わ
し、R⁷ は CH₃ を表わし、1, 2 位 及び / 又は
7, 8 位に二重結合が存在していてよく、また R⁸
及び R⁹ は、これらが結合している炭素原子及び
窒素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベ



- 20 -

-112-

- 21 -

ンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキソ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際C-N-結合は1, 2-位には存在しなくてよく、R¹及びR²は水素を表わし、R¹+R²及びR¹¹+R¹²は-CH₂-CH₂-を表わし、Y=S、X=N及びp=2の場合、R²は-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-を表わし、Y=S、X=O、n=2の場合、R²は-CH₂-CH₂-、、、、、又は(-C₂H₅)₂、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、<img alt="cyclic structure" data-bbox

ヘキサヒドロ-（ナフト-1', 2': 3, 4-イソキノリン））（融点 135°C）と 120mL (0.634mモル) のチオ硫酸アミドとを 65mL のベンゾールに溶かし、この溶液を遠流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤を除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。黄色結晶物として 500mL のチオ硫酸トリ-（N-ケリドニノール）-エチルアミドがえられる。收率 17.6% (対理論値) 融点は 121-123°C。

（3mモルのケリドニン + 1mモルのチオ硫酸アミド）

分析値 C_{6.8} H_{7.8} N_{0.8} O_{1.8} PS として

計算値 S 2.48, P 2.67, N 6.44 H 5.79
C_{6.0}, 8.8%

実験値 C_{6.1}, 14, 61.38; H₅, 7.6, 5.77
N₅, 9.4, 5.83; S₂, 3.9, 1.89;
P₂, 4.0, 2.29%

例 2

- 26 -

50mL (0.15mモル) のコブチジンと 90mL (0.48mモル) のチオ硫酸アミドとを 70mL 無水ジオキサン中で遠流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸した。えられた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を 10mL H₂O の真空中でとばす。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムとで洗い 87mL のチオ硫酸ジ-（エチレンイミド）-N-ペルペリノールエチルアミドが黄白色の結晶形で得られる。收率理論値に対し 22.5%。

分析値 C_{6.8} H_{7.8} N_{0.8} O_{1.8} PS として

計算値 C_{6.7}, 0.2, H₅, 1.6, N₁₀, 6.4,
P₅, 9.6, 5.6, 0.8%

実験値 C_{6.6}, 9.8, H₅, 1.1, N₁₀, 3.7,
P₅, 6.4, 5.6, 0.0%

例 4

300mL (0.709mモル) のルースバル泰インと 100mL (0.585mモル) のチオ硫酸アミドとをベンゾール 21mL 中で遠流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。溶剤をとばし乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料をのぞ

特明昭53-41415 (24)

950mL (2.6mモル) のケレリトリンと 120mL (0.634mモル) のチオ硫酸アミドとを 50mL のクロロホルムにとかし、この混合物を遠流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。300mL のチオ硫酸トリ-（N-ケリルトリノール）-エチルアミドが褐色の固体としてえられる。收率理論値に対し 28.0% 融点 %、融点 65-75°C

3mモルのケレリトリン + 1mモルのチオ硫酸アミド 分析値 C_{6.8} H_{7.8} N_{0.8} O_{1.8} PS として

計算値 C_{6.4}, 4.8, H₅, 4.0, N_{6.34}, P_{2.61},
S 2.49%

実験値 C_{6.4}, 9.2, 6.8, 1.7; H₅, 3.7, 5.35;
N_{6.22}, 5.69; P_{2.67}, 8.49,
S 2.35, 2.10%

エーテル中再結晶、融点 75-79 (3:1)

実験値 C_{6.2}, 6.9; N_{5.67}, N_{6.85}

例 3

- 27 -

く。 20mL の黄色樹脂状物が得られる。理論値に対し 4:9.4% 融点 % の收率である。

1mモルのルースバル泰イン + 3mモルのチオ硫酸アミド

分析値

実験値 C_{4.0}, 8.9, H_{6.51}, N_{9.89},
S 9.66%

例 5

300mL (0.709mモル) のルースバル泰インと 800mL (1.791mモル) の N, N-ビス-（2-クロルエチル）-N', O-プロピレン硫酸エステルジアミドとを 65mL クロロホルム中、遠流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣をエーテルで注意深く洗い、未反応の原料をのぞく。280mL の白色固体物がえられる。理論値に対し收率 3.6% 融点 %。

1mモルのルースバル泰イン + 8mモル (N, N-ビス-（2-クロルエチル）-N', O-プロピレン-硫酸エステルジアミド)。

- 28 -

-114-

- 29 -

分析値

実験値 C 38.20, 38.24, H 7.01, 7.01
N 8.76, 8.74; P 8.41, 8.52%

メタノール溶解性生成物の融点 37°C。

例 6

ケリドニウムマジスの遊離酸アルカリド(平均分子量 363.67)の1/2と1/2のN,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミドとを50mlのクロロホルムにとかし逐流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた生成物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。300mgの淡褐色の固形目的物がえられる。収率 15重量%

融点 60~65°C

156~160°C

(1-1) 1モルのケリドニウムマジスの総アルカリド+1モルの(N,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミド

- 30 -

C 50.3, H 5.12, N 5.47, P 4.73
Cl 13.8%

例 8

2580mg(7.50mモル)のケリドニンと
1850mg(5.55mモル)N,N-ビス-(β -クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミドとを用いて例6同様の反応を行う。
2500mgの黃色結晶状の目的物がえられる。融点 370~374°C 収率 58.69重量%。

(1-1) 1モルのケリドニン+1モルの(N,N-ビス-(β -クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミド

分析 C₅₇H₇₄N₄O₁₂PCl₂として

計算値 C 49.95, H 5.88, N 5.45,

P 4.75, Cl 10.00%

実験値 C 50.72, H 5.31, N 5.41, P 3.82,

50.21, 5.24, 5.37, 3.67,

Cl 7.20%

7.35%

例 9

特明昭53-41415 (25)

分析

計算値 N 6.64, P 4.88, Cl 11.20%

実験値 C 48.70, 48.46, H 5.34, 5.38;
N 8.71, 8.74; P 3.95, Cl 10.06%

例 7

2500mg(7.50mモル)のサンギナリン(融点 267°C)と5230mg(11.87mモル)のN,N-ビス-(α -クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミドを用いて例6同様の反応を行う。褐色固体の目的物 1090mg がえられる。融点 274~276°C 収率 33.74重量%。

(1-1) 1モルのサンギナリン+1モルの(N,N-ビス-(α -クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミド

分析 C₅₇H₇₄N₄O₁₂PCl₂として

計算値 C 51.60, H 5.13, N 5.69, P 4.93,
Cl 11.29%

実験値 C 50.1, H 5.10, N 5.51, P 4.81,
Cl 14.2%

- 31 -

5000mg(1.415mモル)のプロトビンと
491.66mg(1.752mモル)のN,N-ビス-(β -クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミドとを用いる例9同様の反応を行う。

610mgの暗赤結晶状の目的物がえられる。融点 239~240°C 収率 61.513%。

(2-1) 2モルのプロトビン+1モルの(N,N-ビス-(β -クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エステルジアミド

分析 C₅₇H₇₄N₄O₁₂PCl₂として

計算値 C 58.24, H 5.81, N 5.48, P 4.03
Cl 15.93%

実験値 C 56.14 H 5.25 N 4.85 P 2.98

55.89 5.32 4.69 2.95

Cl 19.10%

8.81%

例 10

650mg(1.779mモル)のケレリトリルと
491.66mg(1.752mモル)のN,N-ビス-(β -クロルエチル)-N',O-プロピレンジ酸エ

- 32 -

-115-

- 33 -

ステルジアミドとを用いて例 6 同様の反応を行う。

520 mg の褐色固体物がえられる。融点 185 ~ 190 °C 収率 45.8 ~ 7 重量%。

(1-1) 1 モルのケレリトリン + 1 モルの (N, N-ビス-(β -クロルエチル)-N', O-プロピレン誘導エステルジアミド

分析 $C_{14}H_{22}N_2O_2PCl_2$ として

計算値 $C_{52.18}, H_{5.53}, N_{6.51}, P_{4.80}, Cl_{11.0\%}$

実験値 $C_{50.98} H_{5.24} N_{6.08} P_{4.25}$
 $Cl_{11.67} N_{5.31} P_{4.32\%}$

Cl 15.10

例 1-1

700 mg (1.995 メモル) のアロクリアトビンと 566.6 mg (2.000 メモル) の N, N-ビス-(β -クロルエチル)-N', O-プロピレン誘導エステルジアミドを用いて例 6 と同様の反応を行う。

650 mg の褐色固体生成物がえられる。融点 165 ~ 160 °C 収率 81.3 重量%。

- 34 -

分析値 $C_{56.76}, H_{4.93}, N_{6.09}, P_{3.36}$
 $Cl_{7.70\%}$

実験値 $C_{58.52}, H_{4.79}, N_{6.00}, P_{3.11}$
 $Cl_{7.98\%}$

例 1-3

70 mg (0.178 メモル) のコルヒチンと 48 mg (0.357 メモル) のチオ誘導アミドとを 20 ml の 700 ホルムにとかし、混合物を遠流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥した残渣を注目深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。5.2 mg のチオ誘導アミド (エチレンイミド)-N-コルヒチノールエチルアミドが褐色固体物として得られる収率理論値に対し 45.2 1.7 重量%

(1-1) 1 モルのコルヒチン + 1 モルのチオホスホル酸アミド

分析 $C_{14}H_{22}N_2O_2PS$ として

計算値 $C_{57.13}, H_{6.33}, N_{6.51}, P_{5.80}, Cl_{5.44\%}$

実験値 $C_{57.83}, H_{6.38}, N_{6.59}, P_{6.00}$

- 35 -

特開昭53-41415 (26)
(2-1) 2 モルのアロクリアトビン + 1 モルの (N, N-ビス-(β -クロルエチル)-N', O-プロピレン誘導エステルジアミド。

分析 $C_{14}H_{22}N_2O_2PCl_2$ として

分析値 $C_{57.81}, H_{6.23}, N_{6.50}, P_{3.04}, Cl_{6.96\%}$

実験値 $C_{58.28}, H_{5.84}, N_{6.27}, P_{2.83}, Cl_{7.41}$; 5.26%

例 1-2

50 mg (0.156 メモル) のコブチジンと 150 mg (0.557 メモル) の N, N-ビス-(β -クロルエチル)-N', O-プロピレン誘導エステルジアミドとを反応させる。

23 mg の白色結晶状の目的物がえられる。収率 11.5 重量%

(2-1) 8 モルのコブチジン及び 1 モルの N, N-ビス-(β -クロルエチル)-N', O-プロピレン誘導エステルジアミド。

分析 $C_{14}H_{22}N_2O_2PCl_2$ として

- 35 -

5.01%

分析値 $C_{57.14}, H_{6.31}, N_{6.48}, P_{5.70}$
 $Cl_{5.69\%}$

例 1-4

60 mg (0.15 メモル) のコルヒチンと 150 mg (0.54 メモル) の N, N-ビス-(β -クロルエチル)-N', O-プロピレン誘導エステルジアミドとを 25 ml クロロホルムにとかしその混合物を遠流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注目深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。90 mg の白色結晶状の目的物がえられる。エーテル溶解部分の融点は 39 ~ 41 °C

(1-1) 1 モルのコルヒチン + 1 モルの N, N-ビス-(β -クロルエチル)-N', O-プロピレン誘導エステルジアミド

分析 $C_{14}H_{22}N_2O_2PCl_2$ として

分析値 $C_{51.32}, H_{6.23}, N_{6.18}, P_{4.59}$
 $Cl_{10.44\%}$

実験値 $C_{51.10}, H_{6.20}, N_{6.14}, P_{4.00}$

- 37 -

Cl 11.36%

例 15

7000mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と4000mgL-スペルテイン硫酸塩とを25mlの蒸留水にとかし、混合物を還流冷却器を付したコルベント中で2時間煮沸する。乾燥した濁液を注意深くエーテル及びクロロホルムで洗う。

13000mgの白色結晶状の目的物がえられる。融点 -240°C(分離) 収率理限値に対し93重量%(添付図面参照)

分析

分析値

実験値 C 19.85 H 4.34 N 11.45%

CHCl₃溶解性 CHCl₃ + 水溶性

C 55.04 C 69.71

H 8.15 H 9.85

N 11.72 N 10.86

融点 275°C

例 16

- 38 -

500mgのプロトビンと250mgの5-フルオルウラシル(トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を用いて480mgの白色結晶状の目的物がえられた。 収率理限値に対し 64重量%。

分析

分析値 C 35.57 H 2.88 N 11.04%

CHCl₃-溶解性 C 59.11 H 4.88 N 4.38%

(融点 195-197°C)

例 17

100mg テスマセチル-N-メチル-コルヒニンと250mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を使用し340mgバラ色の結晶状目的物がえられる。 収率理限値に対し 97重量%。 融点 375°C

分析値

実験値 C 21.25 H 2.02 N 11.60%

例 20

750mg 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩)と1650mg

特開昭53-41415 (27)

700mgのケリドニウムマジクスの鉱アルカリイフ(平均分子量353.67)と250mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)とを用い290mgの黄金褐色の結晶状目的物を得た。 収率は理限値に対し 20重量%で 融点は185-220°Cである。

分析

分析値

実験値 C 29.24 H 2.81 N 12.87%

例 17

700mgのケリドニンヒドロクロリドと250mgの5-フルオルウラシル(トリス-ヒドロメチル)-アミノメタン塩として)を用い250mgの帶質色結晶状目的物がえられた。 収率理限値に対し 26.3重量%。

分析

分析値 C 37.09 H 3.51 N 9.01%

CHCl₃溶解性 C 56.04 H 4.78 N 5.18

融点 118-119°C

例 18

- 39 -

のサンギナリンクロリドとを25mlの蒸留水に溶かし、混合物を還流冷却器を付したコルベント中で2時間煮沸する。 反応混合物を濾去し、乾燥した濁液を注意深くエーテルとクロロホルムで洗う。 850mgの灰色の結晶性の生成物がえられた。 このものを水で処理する。 次回結果がえられる。

A) クロロホルム溶液を濾去することにより

実験値 C 62.77 H 4.48 N 3.88%

融点 107°C

B) 水溶液を濾去することにより

実験値 C 32.04 H 6.68 N 13.4%

融点 135°C, 230°C

C) クロロホルム溶解性残渣

及び水溶性残渣

実験値 C 36.23 H 5.33 N 11.33%

例 21

750mgの5-フルオロウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と1750mgケレリトリンとを25mlの蒸留水にとかし、その混合物を還流冷却器を付したコルベント中

- 40 -

-117-

- 41 -

で2時間煮沸する。乾燥残渣を注湯深くエーテルとクロロホルムとで洗う。

1400mgの暗色で結晶性の生成物で水処理されるものがえられる。次記結果がえられる。

A) クロロホルム溶解性生成物

実験値 C_{67.1}, H_{4.74}, N_{4.08}

融点 160°C

B) 水溶性生成物

実験値 C_{37.62}, H_{6.54}, N_{14.65}%

例22

750mgの5-フルオルワラシル(トリス-(ヒドキシメチル)アミノメタン塩として)と1800mgのペルベリン-HCl塩とを5ml蒸溜水にとかし混合物を温流冷却器を付したコルベン中で8時間煮沸する。乾燥した残渣を注湯深くエーテルとクロロホルムで洗いて水で洗う。

次の結果がえられる。

A) 水溶性生成物

実験値 C_{36.77}, H_{6.68}, N_{10.76}%

融点 116~118°C

- 42 -

例24

1.1mlのクロロホルム中130mgのブルシン、45mgのチオテーパ

3:1 融点 248~249°C

C_{47.98}, H_{5.57}, N_{9.08} P_{2.2}, S_{2.25}

白色結晶融点 231~233°C

C_{50.17}, H_{5.54}, N_{8.44}, P_{3.85}

無色結晶融点 240~248°C

C_{48.22}, H_{5.33}, N_{7.91} P_{3.25}

例25

1.2mlのクロロホルム、180mgのチンコミン、45mgチオテーパ

融点 240~258°C C_{55.01}, H_{6.85}, N_{10.28}, P_{0.03}, S_{9.47}

融点 48~46°C C_{45.73}, H_{6.64}, N_{10.21}, P_{12.73}

例26

520mgナルコチン、49mgチオテーパ、20ml
クロロホルム。

特開昭53-41415(28)

B) 不溶解性生成物

実験値 C_{53.61}, H_{4.87}, N_{3.16}%

C) クロロホルム溶解性及び水溶性生成物

実験値 C_{56.03}, H_{6.48}, N_{11.85}%

D) クロロホルム溶解性

実験値 C_{48.53}, H_{7.7}, N_{7.4}%

例23~33

上記と同様に反応を行つた。以下に反応原料及び溶剤を記載する。

比率はその場合で(元素分析)原料が反応させられているものについてのものである。

例23

190mgのアコニチン、45mgのチオテーパを20mlのクロロホルム中で。2:1白色結晶 融点 197~200°C, C_{60.30}, H_{7.22}, N_{4.38}% P_{2.09}, S_{2.18}%

1:1 黄色結晶 融点 210~211°C C_{57.54}, H_{7.18}, N_{6.71}, P_{3.6}, S_{3.78}

針状融点 190~192°C, C_{54.83}, H_{6.98}, N_{8.74}%

- 43 -

(1:1) 融点 225~226°C C_{55.34}, H_{5.69} N_{9.52}, P_{4.98}, S_{5.29}

例27

180mgペラトリン、45mgチオテーパ、9mlクロロホルム

融点 116~120°C, C_{59.02}, H_{7.91}, N_{6.98}, P_{3.8}, S_{4.0}%

融点 108~120°C, C_{56.72}, H_{7.80}, N_{5.79}, P_{3.28}

融点 104~106°C, C_{53.40}, H_{6.82}, N_{5.41}, P_{2.65}

例28

800mgピロカルビン-HCl、50mgメトトンキサート-Na (N-{P-<[(2,4-ジアミノ-6-ブチリジニル)-メチル]-メチルアミノ}>-ベンゾイル}-グルタミン酸、7.5ml水。
室温での反応。

C_{53.61}, H_{6.70}, N_{12.88}%、融点 175~180°C

C_{52.22}, H_{6.70}, N_{12.82}%、融点 147~

- 44 -

-118-

- 45 -

特開昭53-41415 (29)

例 3 7

(クロロホルム可溶性)、
C 48.72, H 6.41, N 10.49%, 融点 189~
197°C

(水溶性)、
C 50.77, H 6.24, N 10.86%, 融点 147~
167°C

(エーテル可溶性)

例 3 9

クリン700mg、エンドキサン500mg、クロロホルム1.5ml。

1:2 C 55.06, H 6.20, N 7.06%, P 5.5, Cl 11.67%, 融点 268~270°C

例 3 0

ナルコチン350mg、エンドキサン500mg、クロロホルム9ml

C 47.50, H 8.67, N 6.86, P 5.98, Cl 14.51%, 融点 143°C、クロロホルム可溶性。

C 46.02, H 5.52, N 7.14, P 6.11, Cl 16.02%, 融点 78°C、エーテル可溶性

- 46 -

(1,4-ジ-[N,N-(ジエチレン)-ホスファミド]-ビペッジン) 0.12Mmol (40mg) をクロロホルム1.2mlに溶かし、この混合物を過冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、残分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。こうして最終生成物30mgを得た。

分析値 C₂₁H₃₆N₁₀P₂O₁₂ として

計算値 C 60.32%, H 6.94%, N 7.64%.

P 3.38%

実験値 C 61.11%, H 6.93%, N 7.18%.

P 3.29%

例 3 5

ケレリトリン80mg (0.22Mmol) 及びジビヌム40mg (0.12Mmol) を用いて例1と同様に反応を実施する。こうして最終生成物32mgを得た。

C₂₁H₃₆N₁₀P₂O₁₂ として

計算値 C 63.78%, H 6.57%, N 7.74%.

P 3.42%

例 3 1

ケリドニン HCl 100mg、メトトレキサート50mg、水7ml、3時間煮沸。沈殿を汎別する。
C 59.86, H 5.16, N 6.18%, 融点 260~
265°C

例 3 2

プロトビン60mg、チオテーバ45mg、クロロホルム1.2ml。収量 36mg = 理論量の 34.5%
C 44.72, H 6.30, N 17.77, P 14.04, S 12.71%, 融点 45~47°C

例 3 6

アラトリプトビン50mg、チオテーバ45mg、クロロホルム9ml。収量 32mg = 理論量の 33.7%
C 45.22, H 6.36, N 17.42%, 融点 65~
86°C.

C 57.11, H 6.28, N 10.69%, 融点 113~
118°C.

針状品。

例 3 4

ケリドニン 0.22Mmol (80mg) 及びジビヌム

- 47 -

実験値 C 62.16%, H 6.12%, N 7.06%
P 3.02%

例 3 6

サンギナリシン80mg (0.23Mmol) 及びジビヌム40mg (0.12Mmol) を用いて例34と同様に反応を行なう。36mgの最終生成物を得た。

C₂₁H₃₆N₁₀P₂O₁₂ として

計算値 C 63.87%, H 6.85%, N 8.05%.

P 3.58%

実験値 C 63.86%, H 6.81%, N 8.10%.
P 3.21%

例 3 7

クサノオウ (Chelidonium majus L.) の全アルカロイド (平均分子量 353) 120mg (0.34Mmol) 及びジビヌム40mg (0.12Mmol) を用いて例34により反応を行なう。27mgの最終生成物を得た。

計算値 N: 69.33%, P: 50.66%

実験値 N: 67.03%, P: 29.92%

例 3 9

- 48 -

-119-

- 49 -

ケリドニン 0.3 2 Mmol (1 2 0 mg) 及びチオジピスム 0.1 8 Mmol (7 0 mg) をクロロホルム 1 2 ml に溶かし、混合物を還流冷却器付きフュスコ中で 2 時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注慮深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。 3 6 mg の最終生成物を得た。

$C_{22}H_{34}N_{10}P_2S_2O_{10}$ として

計算値 C 59.28%、H 5.86%、N 7.81%
P 3.52%、S 3.4%

実験値 C 59.02%、H 5.79%、N 7.27%
P 3.03%、S 3.01%

例 4 9

ケレリトリル 1 2 0 mg (0.3 3 Mmol) 及びチオジピスム 7 0 mg (0.1 8 Mmol) を用いて例 5 と同様に反応を行なう。 4 9 mg の最終生成物を得た。

$C_{24}H_{36}N_{10}P_2O_2O_{10}$ として

計算値 C 62.86%、H 5.47%、N 7.61%、
P 3.36%、S 3.46%

実験値 C 61.87%、H 5.12%、N 7.36%、

- 50 -

し、還流冷却器付きフュスコ中で 2 時間煮沸する。得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注慮深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。 3 7 mg の最終生成物を得た。

$C_{11}H_{16}N_8P_2O_{11}$ として、

計算値 C 62.63%、H 5.77%、N 7.16%、
P 3.16%

実験値 C 62.18%、H 5.69%、N 6.98%、
P 2.97%

例 4 3

ケレリトリル 1 2 0 mg (0.3 3 Mmol) 及びベンゼテヒニム 0.8 mg (0.4 1 Mmol) を用いて例 9 と同様にして反応を行なう。 4 2 mg の最終生成物を得た。

$C_{11}H_{16}N_8P_2O_{11}$ として

計算値 C 65.89%、H 5.42%、N 7.24%、
P 3.20%

実験値 C 64.71%、H 5.09%、N 6.92%、
P 2.96%

- 52 -

特開昭53-41415 (30)

P 3.04%、S 3.17%

例 4 0

サンギナリン 1 2 0 mg (0.3 4 Mmol) 及びチオジピウム 7 0 mg (0.1 8 Mmol) を用いて例 8 と同様に反応を行なう。 3 1 mg の最終生成物を得る。

$C_{22}H_{34}N_{10}P_2S_2O_{20}$ として

計算値 C 62.22%、H 4.76%、N 7.86%、
P 3.48%、S 3.61%

実験値 C 62.02%、H 4.71%、N 7.80%
P 3.37%、S 3.52%

例 4 1

クサノオウ (Chelidonium majus L) の全アルカリイド (平均分子量 3 5 3) 1 6 0 mg (0.4 5 Mmol) 及びチオジピスム 7 0 mg を用いて例 8 と同様に反応を行なう。 8 5 mg の最終生成物を得た。

計算値 N 52.68%、P 25.37%、S 24.09%

実験値 N 50.16%、P 20.97%、S 21.88%

例 4 2

ケリドニン 0.3 2 Mmol 及びベンゼテヒニム 0.8 mg (0.4 1 Mmol) をクロロホルム 1 2 ml 中に溶か

- 51 -

例 4 4

サンギナリン 1 2 0 mg (0.3 4 Mmol) 及びベンゼテヒニム 0.8 mg (0.4 1 Mmol) を用いて例 9 と同様に反応を行なう。 4 9 mg の最終生成物を得た。

$C_{22}H_{34}N_{10}P_2O_{11}$ として

計算値 C 65.53%、H 7.75%、N 7.26%、
P 3.21%

実験値 C 62.17%、H 7.07%、N 7.01%、
P 2.99%

例 4 5

クサノオウ (Chelidonium majus L) の全アルカリイド 1 7 0 mg (0.4 8 Mmol) (平均分子量 3 5 3) 及びベンゼテヒニム 0.8 mg (0.4 1 Mmol) を用いて例 9 と同様に反応を行なう。 2 1 mg の最終生成物を得た。

計算値 N 60.33%、P 30.66%

実験値 N 67.49%、P 28.87%

例 4 6

ケリドニン 0.1 0 7 Mmol (4 0 mg) 及びトリアムシコン (1 , 2 , 4 - トリアジリジノ - ベンゾ

-120-

- 53 -

キノン) 0.086 Mmol (2.0 mmol) をクロロホルム 1.2 ml に溶かし、遠赤冷却器付きフ拉斯コ中で 2 時間攪拌する。得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した粗分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。1.8 mmol の最終生成物を得た。

分析 $C_{12}H_{13}N_6O_{11}$ として

計算値 C: 64.87%、H: 5.69%、N: 6.24%

実験値 C: 64.80%、H: 5.65%、N: 6.10%

他の溶剤、例えばベンゼンを用いてもこの反応は実施できる。

例 4.7

ケレリトリン 4.0 mmol (0.114 Mmol) 及びトリアムシコン 2.0 mmol (0.086 Mmol) を用いて、例 1.5 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 1.8 mmol を得た。

分析 $C_{12}H_{13}N_6O_{11}$ として

計算値 C: 67.86%、H: 5.31%、N: 6.53%

実験値 C: 67.12%、H: 5.12%、N: 5.98%

例 4.8

- 44 -

クロロホルム 1.2 ml

3 モルの $C_{12}H_{13}NO_4$ + 3 H_2O + 1 モルの $C_6H_{11}N_3PS$ = $C_{12}H_{11}N_3O_3PS$ として、

計算値 C: 53.57%、H: 6.62%、N: 4.97%、P: 1.83%、S: 1.89%

実験値

C H N P S

55.76%、5.70%、4.00%、2.35%、2.7%

53.31%、6.60%、4.81%、1.87%

57.39%、5.88%、5.78%、3.48%

例 5.1

2.50 mmol のピロカルピン、 $C_{11}H_{10}N_2O_2$ 、4.5 mmol のチオテーパ $C_6H_{11}N_3PS$ 、1.0 ml クロロホルム

分析 3 モル $C_{11}H_{10}N_2O_2$ + 1 モル $C_6H_{11}N_3PS$ = $C_{12}H_{11}N_3C_6PS$ として

C: 57.55%、H: 4.48%、N: 15.48%；P: 5.80%、S: 3.93%

実験値 C: 57.48%、H: 4.39%、N: 15.12%

P: 5.74%、S: 3.8%

C: 58.66%、H: 4.50%、N: 15.35%

特開昭53-41415 (31)

サンギナリン 4.0 mmol (0.114 Mmol) 及びトリアムシコン 2.0 mmol (0.086 Mmol) を用いて、例 1.5 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 1.8 mmol を得た。

$C_{12}H_{13}N_6O_{11}$ として

計算値 C: 67.50%、H: 4.86%、N: 6.56%

実験値 C: 67.10%、H: 4.49%、N: 6.47%

例 4.9

クサノオクの全アルカロイド (平均分子量 353) 4.0 mmol (0.113 Mmol) 及びトリアムシコン 2.0 mmol (0.086 Mmol) を用いて、例 1.5 と同様に反応させる。こうして最終生成物 1.8 mmol を得た。

分析

計算値 N: 6.51%

実験値 N: 6.12%

以下の実施例では、前記のように実施する。反応成分及び分析結果だけを示す。

例 5.0

ナルセイン $C_{12}H_{13}NO_4$ 1.50 mmol

チオテーパ $C_6H_{11}N_3PS$ 4.5 mmol

- 55 -

P: 1.54%

例 5.2

1.80 mmol スコボラミン HBr $C_{17}H_{21}BrNO_4$ 4.5 mmol

チオテーパ $C_6H_{11}N_3PS$ 、1.2 ml クロロホルム。

分析結果

実験値 C: 57.26%、H: 5.05%、N: 5.81%、P: 3.15%

例 5.3

9 mmol (0.036 Mmol) エリプチシン、1.5 ml (0.079 Mmol) チオテーパ、例 1 と同じ様に反応を行う。溶剤としてはクロロホルムを用いる。

分析結果

実験値 C: 70.21%、H: 5.67%、N: 13.64%

例 5.3 - (b)

7 mmol (0.021 Mmol) のスチロピン、1.5 ml (0.079 Mmol) のチオテーパ、を原料とし溶剤としてクロロホルムを使用し例 1 同様に反応を行う。黄白色の生成物がえられる。

実験値 C: 56.17%、H: 5.52%、N: 10.98%

例 5.4

7 mmol (0.067 Mmol) ケリジメリン、1.5 ml (

- 57 -

0.079Mmol) チオグリバを用いて例5 同様の反応を行う。有機溶剤としてクロロホルムを使用する。

分析結果

分析値 C_{66.18}、H_{4.54}、N_{6.93}%

例 55

200mg (1.039Mmol) のカフェイン、45mg (0.237Mmol) のチオ硫酸トリエチレンイミドを7mlのクロロホルム中で4時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶媒をとばす。残渣をエーテルで洗い白色結晶としてチオ硫酸トリエチレンイミド (N-カフェインエチルアミド) 190mg がえられる。融点 110~112°C、215~216°C
カフェイン:チオ硫酸トリエチレンイミド = 5:1。

分析 C₆₉H₈₂N₂PSO₄

計算値 C_{66.89}、H_{5.48}、N_{27.22}、
P_{4.01}、S_{4.15}

実験値 C_{67.37}、H_{5.44}、N_{27.28}
P_{4.02}、S_{4.15}

- 58 -

レンイミドが淡灰色生成物としてえられる。融点 44~45°C

コブチジン:チオホスホル酸トリエチレンイミド = 1:1

分析 C₁₁H₂₇N₄PO₄S として

計算値 C_{57.02}、H_{5.16}、N_{10.66}、
P_{5.88}、S_{6.08}

実験値 C_{55.94}、H_{5.12}、N_{11.10}、
P_{5.89}、S_{6.10}

例 56

200mg ケロドニン HCl、1ml POCl₃ の混合物を2ヶ月間放置、目的物をエーテルから再結晶する。融点 115~120°C

分析結果

実験値 C_{29.75}、H_{4.41}、N_{1.69}

例 59

100mg ケリドニン HCl と 1ml PSCl₃ の混合物を2ヶ月間放置する。融点 60~62°C の目的物がえられる。融点 60~63°C

実験値 C_{18.12}、H_{4.34}、N_{1.01}

特開昭53-41415 (32)

例 56

100mg (0.184Mmol) レセルビンと 90mg (0.475Mmol) チオ硫酸トリエチレンイミドとを 5mlのクロロカルム中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗いベンゾールで再結晶する。融点 110~120°C。レセルビン対チオ硫酸トリエチレンイミド = 1 融点 110~120°C
分析結果 C₁₂H₁₈N₂PSO₄ として
計算値 C_{61.48}、H_{6.89}、N_{6.97}、P_{2.2}、
S_{2.27}

実験値 C_{59.89}、H_{6.82}、N_{6.82}、
P_{2.21}、S_{2.26}

例 57

14mg (0.041Mmol) コブチジン (融点 300°C) 及び 6.5mg (0.237Mmol) チオ硫酸トリエチレンイミドとを 5mlベンゾール中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗う。12mgのチオ硫酸ジエチレンイミド (N-コブチジンエチ

- 59 -

場合により自体制癌作用を有するアルカロイド化合物は、その他の制癌剤又は別の医薬含有機化合物と反応させて、えられた生成物を医薬として使用出来る塩にすることができる。

アルカロイドとしては下記のものが例示できる。ビスベンジルイソキノリン-アルカロイド、アボルフィン-ベンジルイソキノリン-アルカロイド、イボガーアルカロイド、インドール-インドロン-アルカロイド、トロボロン-アルカロイド、イソキノリン-アルカロイド、インドール-イソキノリン-アルカロイド、インドール-アルカロイド、キノリン-インドリジン-アルカロイド、ピロリン-アルカロイド、ピロリジン-アルカロイド、アクリジン-アルカロイド、フェナントロインドリジン-アルカロイド、イミダゾール-アルカロイド、キノリジン-アルカロイド、キナゾロン-アルカロイド、ベンザゼビン-アルカロイド、ステロイド-アルカロイド、脂肪族アミノアミド及びその他のアルカロイド。

例 60

- 60 -

-122-

- 61 -

特開昭53-41415(33)

30mgのビンカロイコブラスチンサルフェート(ビンブラスチンサルフェート)及び45mgのチオブ酸アミド(チオテーパ)を7mLのクロロホルムに溶かし混合物を遠赤冷却器を有するコルベン中に2時間放置する。次いで混合物を熱い中に濾過しクロロホルムが完全にとぶまで放置する。乾燥した濾液を注意深くエーテルで洗う。この濾液を1mLのクロロホルムにとかし、エーテルを少しづつ加えて結晶を析出させる。この結晶を濾過しベンゾールとエーテルとで注意深く洗う。こうして12mgの白色結晶性の目的物がえられる。収率18.4% 重畳% B20~330°Cで着色と分解が起る

融点 245~252°C

分析結果 C₁₂H₁₄N₂C₁₄PS₂として計算値 C_{55.8} H_{6.66} N_{8.76} P_{2.76}実験値 C_{55.11} H_{6.51} N_{2.74} P_{2.74}

1モルのビンカロイコブラスチンを2モルのチオブ酸アミドと反応させ(n=1, 2, 3, 4)

ベンゾールから再結晶させる。融点 188~

- 62 -

クロロホルム溶解 融点 220~231°C

265~272°C

実験値 C_{64.28} H_{6.16} N_{6.77}P_{2.59} S_{2.41} C_{11.30}%

2.42

エーテル溶解性 融点 235~262°C

実験値 C_{56.22} H_{6.51} N_{10.63}

メタノール+アルコール溶解 融点 256~260°C

実験値 C_{56.59} H_{5.77} N_{7.48}

不溶性物 融点 260~275°C

実験値 C_{57.87} H_{5.83} N_{7.74}%

アルコール溶解 融点

実験値 C_{54.07} H_{6.84} N_{6.91}P_{3.47} S_{3.36} C_{11.75}%

3.35

4 図面の簡単な説明

添付図面は実施例1でえられた生成物の物理的性質を示す説明図である。

代理人 弁理士 砂川五郎
住か 1 号

156°C

分析結果

実験値 C_{58.36} H_{6.62} N_{7.37}

例 6.1

70mgのクリンと45mgのチオブ酸アミドとを1.3mLのクロロホルムに溶かし混合物を遠赤冷却器を付したコルベン中に2時間放置する。次いで混合物を活性炭で脱色し熱湯濾過し溶剤をとばす。乾燥した残を注意深くニーケルを洗い、未反応のチオテーパを除去する。エーテルを傾斜し濾液を溶かし結晶する。(再結晶)

22mgのチオブ酸トリ-(N-クリン)-ニケルアミドが白色帶状結晶物質としてえられる。収率20.13% 重畳% 融点 165~172°C

ベンゾールに溶解するもの

分析結果 C₁₁H₁₂N₆O₁₁PSとして計算値 C_{68.36} H_{6.36} N_{6.38}P_{1.57} S_{1.63}%実験値 C_{68.96} H_{6.34} N_{6.37}P_{1.79} S_{1.63}%

- 63 -

手帳補正書(方式)

昭和52年10月25日

特許庁長官 鳩谷晋二氏

1 事件の表示

昭和52年特許願第76425号

2 発明の名称

新規創癌剤の選択ノ

3 補正をする者

事件との関係: 甲種出願人

住所 オーストリア国1160ウイーン・アルネト
ガッセ70/6/

氏名 バシリイ・ノビシキー

4 代理人

住所 〒150 東京都渋谷区桜宮町2-2-39-417

氏名 弁理士(6334) 砂川五郎

住所 同 所

氏名 弁理士(6403) 砂川五郎

5 補正命令の日付

昭和52年9月3日

(送達日: 昭和52年9月27日)

6 補正の対象

図面並びに図説及び住所を証明する書面

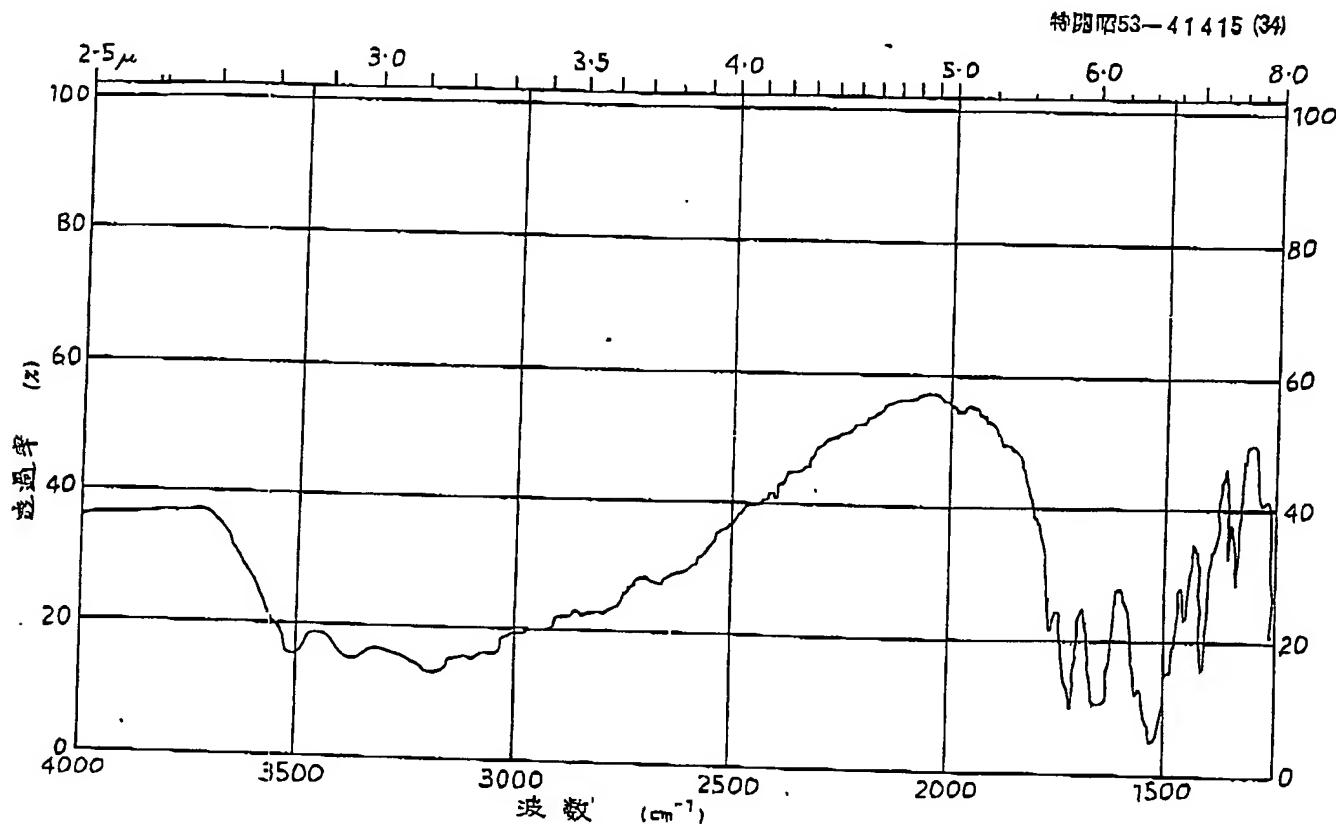
7 補正の内容

(1) 別紙のとおり

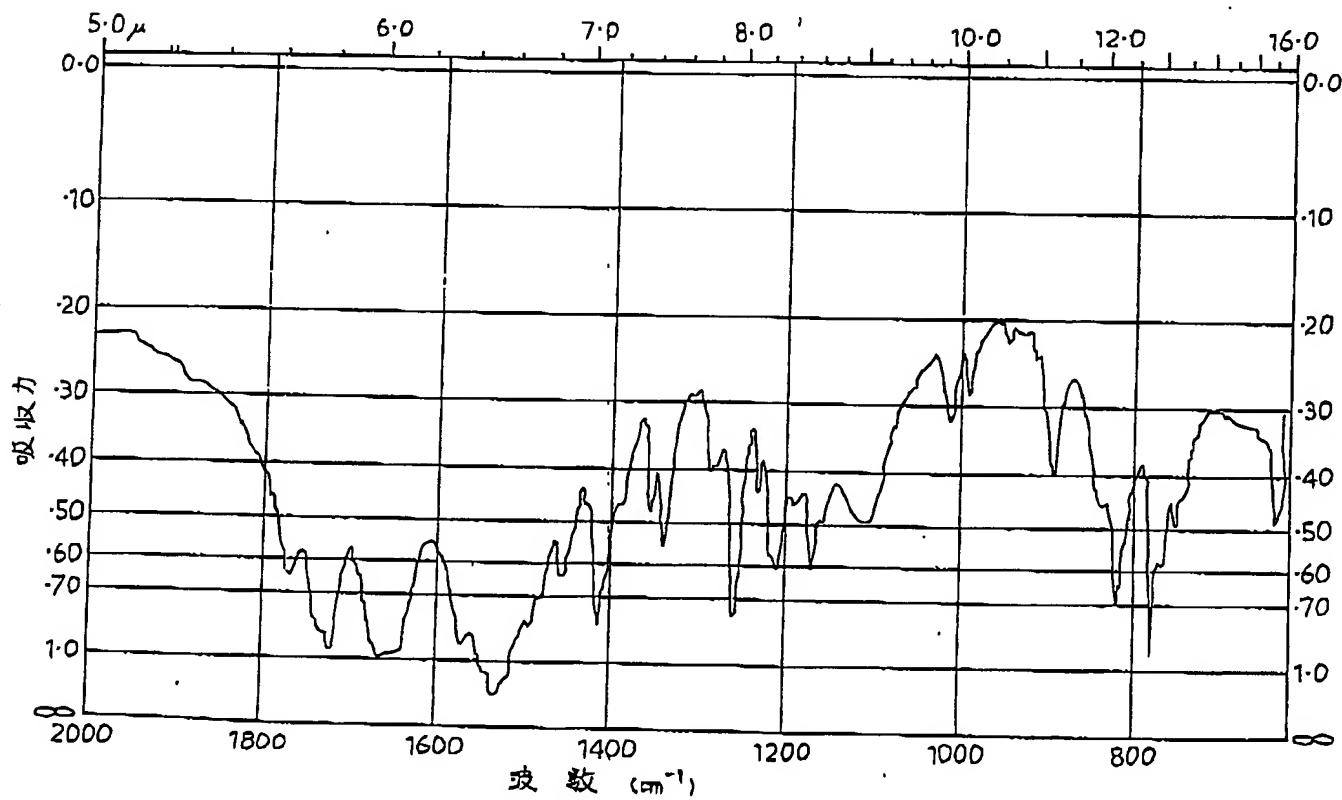
(2) 昭和52年7月4日付「添付図面」第1回目

第2回目、修正アリ。

特許庁
5210.26
出願第二回



第1図



第2図